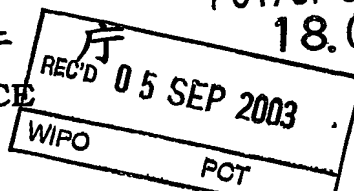


Rec'd PCT/PTO 18 FEB 2005

PCT/JP03/10401

18.08.03

日 本 国 特 許  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2002年 8月19日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2002-238673

[ ST.10/C ]:

[ JP2002-238673 ]

出 願 人  
Applicant(s):

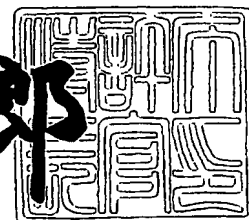
小野薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 6月20日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3048777

【書類名】 特許願

【整理番号】 ONP4300

【提出日】 平成14年 8月19日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 C07D403/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 中井 久郎

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 近藤 隆史

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 山本 晋

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【代理人】

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 大家 邦久

【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100117732

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ  
ル 7 階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 小澤 信彦

【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100121050

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ  
ル 7 階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 林 篤史

【電話番号】 03(3669)7714

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 043731

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0209021

【プルーフの要否】 要

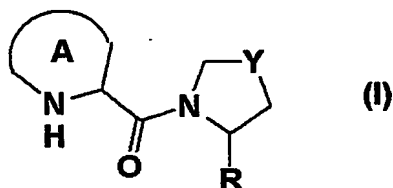
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピロリジン誘導体化合物およびその化合物を有効成分とする薬剤

【特許請求の範囲】

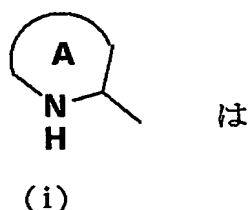
【請求項1】 一般式 (I)

【化1】

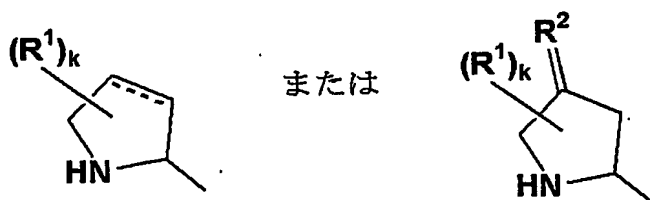


[式中、Yは硫黄原子または $-CH_2-$ 基を表わし、  
Rは水素原子またはシアノ基を表わし、

【化2】



【化3】



(基中、複数の $R^1$ はA環の炭素原子と結合し、それぞれ独立して、

(1) C1～8アルキル、

(2) C2～8アルケニル、

(3) C2～8アルキニル、

(4) C3～15の単環、二環式または三環式炭素環、または

(5) 5～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環、二環式または三環式複素環 (この複素環の炭素原子が

A環の炭素原子と結合する。)を表わし、

$R^2$ は、

- (1) C1～8アルキリデン、
- (2) C3～8アルケニリデン、または
- (3) C3～8アルキニリデンを表わし、

$R^1$ が表わす前記(1)～(3)の基および $R^2$ が表わす前記(1)～(3)の基はハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^1$ <sup>3</sup>、 $COR^{13}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、C3～15の単環式、二環式または三環式炭素環、5～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環(該炭素環および複素環は、C1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ 、フェニル、ピリジルおよび $=N-OR^{10}$ から選択される1～5個の基によって置換されてもよい。)から選択される1～5個の基によって置換されてもよく、 $R^2$ が表わす前記(4)～(5)の基はハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ 、フェニル、ピリジルおよび $=N-OR^{10}$ から選択される1～5個の基によって置換されてもよいC1～8アルキル、C2～8アルケニルもしくはC2～8アルキニル、またはハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ 、フェニル、ピリジルおよび $=N-OR^{10}$ から選択される1～5個の基によって置換されていてもよく、

$R^{10}$ は

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルコキシ、モノ(C1～8アルキル)アミノ、ジ(C1～8アルキル)アミノ、C2～8アシル、C1～8アルコキシカルボニル、ハロゲン、フェニルおよびピリジルから選択される1～5個の基によって置換されてもよいC1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、
- (3) C1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、C1～8アルコキシ、モノ(C1～8アルキル)アミノ、ジ(C1～8アルキル)アミノ

、C2～8アシル、C1～8アルコキシカルボニル、ハロゲン、フェニルおよびピリジルから選択される1～5個の基によって置換されてもよいC3～15の単環式、二環式または三環式炭素環、5～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式もしくは三環式複素環、または

(4)  $\text{COR}^{14}$ を表わし、

$\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、または

(2) C1～8アルコキシ、モノ(C1～8アルキル)アミノ、ジ(C1～8アルキル)アミノ、C2～8アシル、C1～8アルコキシカルボニル、ハロゲン、フェニルおよびピリジルから選択される1～5個の基によって置換されてもよいC1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、C3～15の単環式、二環式または三環式炭素環、5～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環を表わし、

$\text{R}^{13}$ は

(1) C1～8アルコキシ、モノ(C1～8アルキル)アミノ、ジ(C1～8アルキル)アミノ、C2～8アシル、C1～8アルコキシカルボニル、ハロゲン、フェニルおよびピリジルから選択される1～5個の基によって置換されてもよいC1～8アルキル、C3～15の単環式、二環式もしくは三環式炭素環または5～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式もしくは三環式複素環、

(2)  $\text{OR}^{10}$ または

(3)  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ を表わし、

$\text{R}^{14}$ はC1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、C3～15の単環式、二環式もしくは三環式炭素環、5～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式もしくは三環式複素環または $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ を表わす。

kは1～5の整数を表わし、

【化4】

-----

は単結合または二重結合を表わす。）、

(ii)

【化5】



(このピロリジン環は3-4位もしくは4-5位でB環と縮合しているか、または3、4もしくは5位でスピロ環Cを形成する。)

(iii)

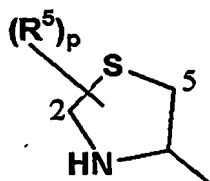
【化6】



(このピペリジン環は3-4位、4-5位もしくは5-6位でB環と縮合してもよく、または3、4、5または6位でスピロ環Cを形成してもよい。ただし、ピペリジン環の4-5位ではB環としてベンゼン環とは縮合しない。)、

(iv)

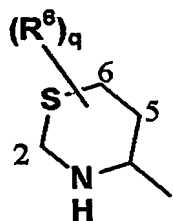
【化7】



(このチアゾリジン環は2位または5位でスピロ環Cを形成してもよい。)、また

(v)

【化 8】



(このチアザン環は 2 位、5 位または 6 位でスピロ環 C を形成してもよく、または 5-6 位で B 環と縮合してもよい。) を表わし、

(ii)、(iii)、(iv) および (v) 中、縮合環を形成する B 環は C 3~15 単環式、二環式もしくは三環式炭素環または 3~15 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1~5 個のヘテロ原子を含む単環、二環式もしくは三環式複素環を表わし、スピロ環を形成する C 環は C 3~15 単環式、二環式もしくは三環式炭素環または 3~15 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1~5 個のヘテロ原子を含む単環式、二環式もしくは三環式複素環を表わし、B 環および C 環は 1~5 個の  $R^7$  によって置換されてもいてもよく、複数の  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  は、それぞれ独立して、

(1) ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ 、C 3~15 の単環式、二環式または三環式炭素環、5~15 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1~5 個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環および  $=N-OR^{10}$  から選択される 1~5 個の基によって置換されてもよい C 1~8 アルキル、C 2~8 アルケニル、C 2~8 アルキニル、

(2) ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$  によって置換されてもよい C 1~8 アルキル、C 2~8 アルケニルもしくは C 2~8 アルキニル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ 、フェニル、ピリジルおよび  $=N-OR^{10}$  から選択される 1~5 個の基によって置換されてもよい C 5~15 の単環式、二環式または三環式炭素環、5~15 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1~5 個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環、



(3) COR<sup>13</sup>または

(4) SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>を表わし、

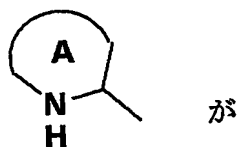
mは0または1～5の整数を表わし、

n、p、qはそれぞれ独立して1～5の整数を表わすか、または (iii)、(iv) および (v) においてA環がB環と縮合またはC環とスピロ環を形成するときにはn、p、qは0でもよい。]

で示されるピロリジン誘導体化合物またはその非毒性塩。

【請求項2】

【化9】



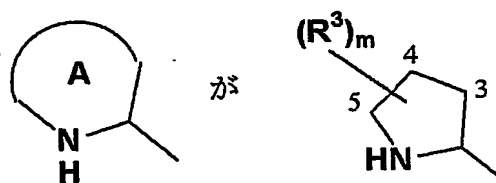
【化10】



(基中、すべての記号は請求項1の記載と同じ意味を表わす。)である請求項1に記載のピロリジン誘導体化合物またはその非毒性塩。

【請求項3】

【化11】

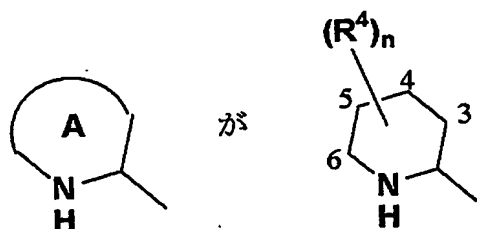


(基中、このピロリジン環は3-4位もしくは4-5位でB環と縮合しているか、または3、4もしくは5位でスピロ環Cを形成する。またその他の記号は請求項1の記載と同じ意味を表わす。)

である請求項1に記載のピロリジン誘導体化合物またはその非毒性塩。

【請求項4】

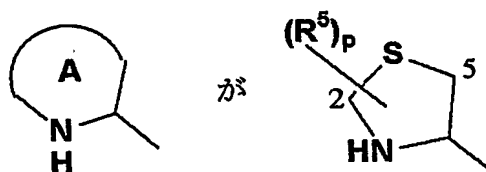
## 【化 1 2】



(このピペリジン環は 3-4 位、4-5 位もしくは 5-6 位で B 環と縮合してもよく、3、4、5 または 6 位でスピロ環 C を形成してもよい。またその他の記号は請求項 1 の記載と同じ意味を表わす。) である請求項 1 記載のピロリジン誘導体化合物またはその非毒性塩。

## 【請求項 5】

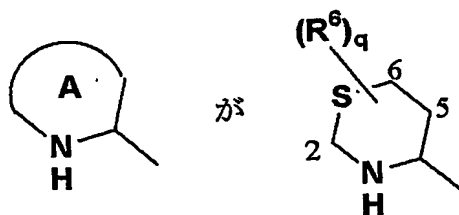
## 【化 1 3】



(このチアゾリジン環は 2 位または 5 位でスピロ環 C を形成してもよく、その他の記号は請求項 1 の記載と同じ意味を表わす。) である請求項 1 記載のピロリジン誘導体化合物またはその非毒性塩。

## 【請求項 6】

## 【化 1 4】



(このチアザン環は 2 位、5 位または 6 位でスピロ環 C を形成してもよく、5-6 位で B 環と縮合してもよい。またその他の記号は請求項 1 の記載と同じ意味を表わす。) である請求項 1 記載のピロリジン誘導体化合物またはその非毒性塩。

【請求項 7】 請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の一般式 (I) で示されるピロリジン誘導体化合物またはその非毒性塩からなるジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤。

【請求項 8】 請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の一般式 (I) で示されるピロリジン誘導体化合物を有効成分とする糖尿病、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV 感染、皮膚病または良性の前立腺肥大の治療および／または予防剤。

【請求項 9】 請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の一般式 (I) で示されるピロリジン誘導体化合物と PPAR アゴニストを含有することを特徴とする配合剤。

【請求項 10】 請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の一般式 (I) で示されるピロリジン誘導体化合物とスルホニル尿素系血糖低下剤を含有することを特徴とする配合剤。

【請求項 11】 請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の一般式 (I) で示されるピロリジン誘導体化合物とインスリン感受性増強剤を含有することを特徴とする配合剤。

【請求項 12】 請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の一般式 (I) で示されるピロリジン誘導体化合物と  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を含有することを特徴とする配合剤。

【請求項 13】 請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の一般式 (I) で示されるピロリジン誘導体化合物と速効型インスリン分泌促進剤を含有することを特徴とする配合剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

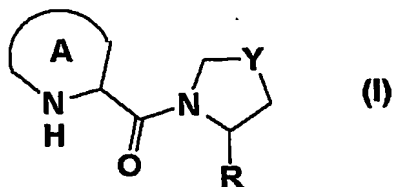
【発明の属する技術分野】

本発明は、ピロリジン誘導体化合物に関する。さらに詳しく言えば、

(1) 一般式 (I)

【0002】

【化 15】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるピロリジン誘導

体化合物およびその非毒性塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分とする医薬に関する。

#### 【0003】

##### 【発明の背景】

ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) はN末端から2番目にプロリンまたはアラニンを有するペプチド鎖からジペプチド (Xaa-ProまたはXaa-Ala) を産生するセリンプロテアーゼである。DPP-IVは哺乳動物組織中に広く分布し、特に腎臓、肝臓、腸管上皮、胎盤ならびに血漿中に存在することが知られており、さまざまな生理活性ペプチドの代謝に関与している。なかでも、強力なインスリン分泌能を有し食後の血糖値調節を担う生体内物質グルカゴン様ペプチド (GLP-1) を不活性化する酵素としてのDPP-IVの役割が注目されている。

#### 【0004】

GLP-1の生理作用として、膵臓からのインスリン分泌促進作用のみならず、胃排出時間延長作用、摂食抑制作用が知られている。実際、GLP-1を皮下に持続投与することによる、インスリン非依存型糖尿病 (2型糖尿病) の治療が試みられている。しかしながらGLP-1は生体内においては数分で代謝される。その中でも特にDPP-IVによる代謝は重要であり、DPP-IVはGLP-1を速やかに切断して不活性型GLP-1を産生する。この不活性型GLP-1がGLP-1レセプターに対し拮抗作用することから、GLP-1の生理的作用がさらに減弱化する可能性がある。したがって、DPP-IV阻害によりGLP-1の分解を抑制する方法は、GLP-1作用増強のアプローチとして最良と考えられる。すなわち、DPP-IVを阻害することにより、GLP-1の作用を高め、インスリン分泌を亢進し糖代謝を改善することができ、2型糖尿病治療に有用であると期待される。また摂食抑制作用から抗肥満薬としても期待できる。

#### 【0005】

またDPP-IVは神経ペプチドであるニューロペプチドYの代謝、免疫担当細胞であるT細胞の活性化、癌細胞の内皮への接着、HIVウイルスのリンパ球への進入に関与していることが知られている。したがって、DPP-IVの阻害は、自己免疫疾患

、癌転移、HIV感染等の治療に有用であると考えられる。

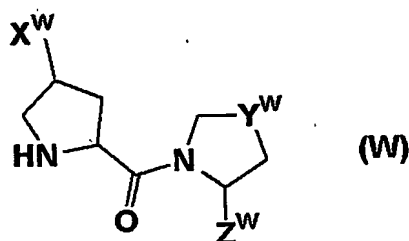
【0006】

また、乾癬・慢性関節リウマチ及び扁平苔癬患者の皮膚繊維芽細胞において高いDPP-IVの発現が見出されていること、前立腺肥大の患者で高いDPP-IV活性が見出されていることから、DPP-IVの阻害は、皮膚病及び良性の前立腺肥大にも有効であることが期待される。

一方、WO2002/14271号明細書には、一般式(W)

【0007】

【化16】

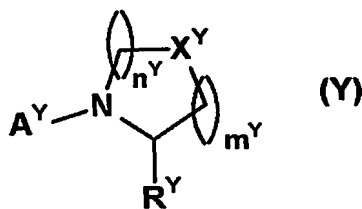


(式中、すべての記号の定義は当該明細書中に記載されている。)で示される化合物がDPP-IV阻害活性を有することが記載されている。

WO95/15309号明細書には、一般式(Y)

【0008】

【化17】

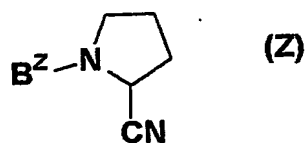


(式中、すべての記号の定義は当該明細書に記載されている。)で示される化合物がDPP-IV阻害活性を有することが記載されている。

WO01/55105号明細書には、一般式(Z)

【0009】

【化18】



(式中、すべての記号の定義は当該明細書に記載されている。)で示される化合物がDPP-IV阻害活性を有することが記載されている。

【0010】

【発明の目的】

本発明者らは、DPP-IV阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示されるピロリジン誘導体が目的を達成することを見出した。

本発明の一般式(I)で示されるピロリジン誘導体は、DPP-IV阻害剤としては全く知られていない化合物である。

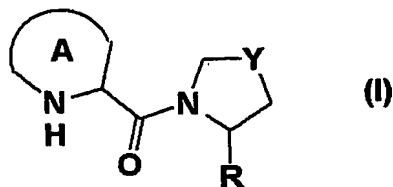
【0011】

【発明の開示】

本発明は、

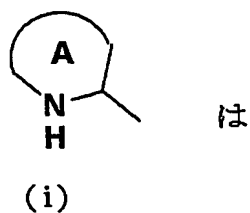
1) 一般式(I)

【化19】



[式中、Yは硫黄原子または-CH<sub>2</sub>-基を表わし、  
Rは水素原子またはシアノ基を表わし、

【化20】



## 【化 21】



(基中、複数の  $R^1$  は A 環の炭素原子と結合し、それぞれ独立して、

- (1) C 1 ~ 8 アルキル、
- (2) C 2 ~ 8 アルケニル、
- (3) C 2 ~ 8 アルキニル、
- (4) C 3 ~ 15 の単環、二環式または三環式炭素環、または
- (5) 5 ~ 15 員の単環、二環式または三環式複素環 (この複素環の炭素原子が A 環の炭素原子と結合する。) を表わし、

$R^2$  は、

- (1) C 1 ~ 8 アルキリデン、
- (2) C 3 ~ 8 アルケニリデン、または
- (3) C 3 ~ 8 アルキニリデンを表し、

$R^1$  が表わす前記 (1) ~ (3) の基および  $R^2$  が表わす前記 (1) ~ (3) の基はハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^1$ 、 $3$ 、 $COR^{13}$ 、 $=N-OR^{10}$ 、C 3 ~ 15 の単環式、二環式または三環式炭素環、5 ~ 15 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環 (該炭素環および複素環は C 1 ~ 8 アルキル、C 2 ~ 8 アルケニル、C 2 ~ 8 アルキニル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ 、フェニル、ピリジルおよび  $=N-OR^{10}$  から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換されてもよい。) から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換されてもよく、

$R^2$  が表わす前記 (4) ~ (5) の基はハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ 、フェニル、ピリジルまたは  $=N-OR^{10}$  から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換されてもよい C 1 ~ 8 アルキル、C 2 ~ 8 アルケニルもしくは C 2 ~ 8 アルキニル、またはハロゲン、ニ

トロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ 、フェニル、ピリジルまたは $=N-OR^{10}$ から選択される1～5個の基によって置換されていてもよく、

$R^{10}$ は

(1) 水素原子、

(2) C1～8アルコキシ、モノ(C1～8アルキル)アミノ、ジ(C1～8アルキル)アミノ、C2～8アシル、C1～8アルコキシカルボニル、ハロゲン、フェニル、ピリジルから選択される1～5個の基によって置換されてもよいC1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、

(3) C1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、C1～8アルコキシ、モノ(C1～8アルキル)アミノ、ジ(C1～8アルキル)アミノ、C2～8アシル、C1～8アルコキシカルボニル、ハロゲン、フェニル、ピリジルから選択される1～5個の基によって置換されてもよいC3～15の単環式、二環式または三環式炭素環、5～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式もしくは三環式複素環、または

(4)  $COR^{14}$ を表わし、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、または

(2) C1～8アルコキシ、モノ(C1～8アルキル)アミノ、ジ(C1～8アルキル)アミノ、C2～8アシル、C1～8アルコキシカルボニル、ハロゲン、フェニルおよびピリジルから選択される1～5個の基によって置換されてもよいC1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、C3～15の単環式、二環式または三環式炭素環、5～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環を表わし、

$R^{13}$ は

(1) C1～8アルコキシ、モノ(C1～8アルキル)アミノ、ジ(C1～8アルキル)アミノ、C2～8アシル、C1～8アルコキシカルボニル、ハロゲン、



フェニルおよびピリジルから選択される 1～5 個の基によって置換されてもよい C 1～8 アルキル、C 3～15 の単環式、二環式もしくは三環式炭素環または 5～15 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む単環式、二環式もしくは三環式複素環、

(2)  $OR^{10}$  または

(3)  $NR^{11}R^{12}$  を表わし、

$R^{14}$  は C 1～8 アルキル、C 2～8 アルケニル、C 2～8 アルキニル、C 3～15 の単環式、二環式もしくは三環式炭素環、5～15 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む単環式、二環式もしくは三環式複素環または  $NR^{11}R^{12}$  を表わす。

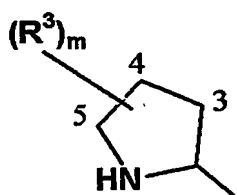
k は 1～5 の整数を表わし、

【化 2 2】

は単結合または二重結合を表わす。)、

(ii)

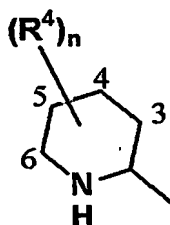
【化 2 3】



(このピロリジン環は 3－4 位もしくは 4－5 位で B 環と縮合しているか、または 3、4 もしくは 5 位でスピロ環 C を形成する。)

(iii)

【化 2 4】

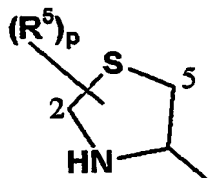


(このピペリジン環は 3－4 位、4－5 位もしくは 5－6 位で B 環と縮合しても

よく、または3、4、5または6位でスピロ環Cを形成してもよい。ただし、ペリジン環の4-5位ではB環としてベンゼン環とは縮合しない。）、

(iv)

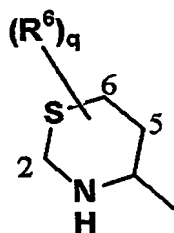
【化25】



(このチアゾリジン環は2位または5位でスピロ環Cを形成してもよい。) または、

(v)

【化26】



(このチアザン環は2位、5位または6位でスピロ環Cを形成してもよく、または5-6位でB環と縮合してもよい。)を表わし、

(ii)、(iii)、(iv) および (v) 中、縮合環を形成するB環はC3~15単環式、二環式もしくは三環式炭素環または3~15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む単環、二環式もしくは三環式複素環を表わし、スピロ環を形成するC環はC3~15単環式、二環式もしくは三環式炭素環または3~15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式もしくは三環式複素環を表わし、B環およびC環は1~5個の $R^7$ によって置換されていてもよく、複数の $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ は、それぞれ独立して、

(1) ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ 、C3~15の単環式、二環式または三環式炭素環、5~15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を

含む単環式、二環式または三環式複素環および $=N-OR^{10}$ から選択される1～5個の基によって置換されてもよいC1～8アルキル、C2～8アルケニル、C2～8アルキニル、

(2) ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ によって置換されてもよいC1～8アルキル、C2～8アルケニルもしくはC2～8アルキニル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、オキソ、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SR^{10}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $COR^{13}$ 、フェニル、ピリジルおよび $=N-OR^{10}$ から選択される1～5個の基によって置換されてもよいC5～15の単環式、二環式または三環式炭素環、5～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環、

(3)  $COR^{13}$ または

(4)  $SO_2R^{13}$ を表わし、

mは0または1～5の整数を表わし、

n、p、qはそれぞれ独立して1～5の整数を表わすか、または(iii)、(iv) および(v)においてA環がB環と縮合またはC環とスピロ環を形成するときにはn、p、qは0でもよい。]

で示されるピロリジン誘導体化合物またはその非毒性塩、

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

#### 【0012】

一般式(I)で示される化合物中、C1～8アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびその異性体を意味する。

一般式(I)で示される化合物中、C2～8アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルおよびその異性体を意味する。

一般式(I)で示される化合物中、C2～8アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルおよびそ

の異性体を意味する。

【0013】

一般式 (I) で示される化合物中、C1～8アルキリデンとは、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデンおよびその異性体を意味する。

一般式 (I) で示される化合物中、C3～8アルケニリデンとは、プロペニリデン、ブテニリデン、ペンテニリデン、ヘキセニリデン、ヘプテニリデン、オクテニリデンおよびその異性体を意味する。

一般式 (I) で示される化合物中、C3～8アルキニリデンとは、プロピニリデン、ブチニリデン、ペンチニリデン、ヘキシニリデン、ヘプチニリデン、オクチニリデンおよびその異性体を意味する。

【0014】

一般式 (I) で示される化合物中、 $R^1$ 中のC3～15の炭素環には、C3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オク

ター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン、ノルボルナン等が挙げられる。

#### 【0015】

一般式(I)で示される化合物中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 中の5～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環には、3～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい単環、二環または三環式ヘテロ環アリールが含まれる。3～15員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジンなどが挙げられる。

#### 【0016】

酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む

む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環ア  
 リールとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリ  
 ン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾ  
 リジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン  
 、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒド  
 ロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリ  
 ダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、  
 テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒド  
 ロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラ  
 ン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキ  
 セピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン  
 、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラ  
 ヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエ  
 ピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、  
 ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジ  
 ン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒド  
 ロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒド  
 ロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロ  
 オキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロ  
 オキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロ  
 オキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロ  
 オキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピ  
 ン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン  
 ）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラ  
 ヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒド  
 ロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒ  
 ドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン  
 、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロ  
 イソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、

パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアンなどが挙げられる。

# 【0017】

一般式 (I) で示される化合物中、スピロ環を形成する環Cが表わすC3～10の単環式、二環式または三環式炭素環は、C3～10の単環式、二環式または三環式の飽和または不飽和炭素環を表わす。例えば、環Cはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、シクロノナジ

エン、シクロデカジエンを表わす。

【0018】

一般式 (I) で示される化合物中、縮合環を形成する環 B が表わす C 3 ~ 10 の単環式、二環式または三環式炭素環は、C 3 ~ 10 の単環式、二環式または三環式の飽和または不飽和炭素環を表わす。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオグテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、シクロノナジエン、シクロデカジエン、ベンゼン、ナフタレン、インダンを表わす。

【0019】

一般式 (I) で示される化合物中、縮合環を形成する環 B が表わす 3 ~ 10 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環は、飽和または一部不飽和の 3 ~ 10 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む単環または二環式複素環を表わし、具体的には、例えば、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン、テトラヒドロチアインなどを表わす。

【0020】

一般式 (I) で示される化合物中、スピロ環を形成する環 C が表わす 3 ~ 10 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式複素環とは、飽和または一部不飽和の 3 ~ 10 員の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む単環または二環式複素環を表わし、具体的には、オキシラン、アジリジン、オキセタン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオフ



エン、ジヒドロチアイン、テトラヒドロチアインなどを表わす。

【0021】

一般式 (I) で示される化合物中、C1～8アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシおよびその異性体を表わす。

一般式 (I) で示される化合物中、モノ (C1～8アルキル) アミノは、一つのC1～8アルキル基によって置換されたアミノ基を表わし、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノおよびその異性体を表わす。

【0022】

一般式 (I) で示される化合物中、ジ (C1～8アルキル) アミノは、二つの独立したC1～8アルキル基によって置換されたアミノ基を表わし、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジヘプチルアミノ、ジオクチルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノおよびその異性体を表わす。

【0023】

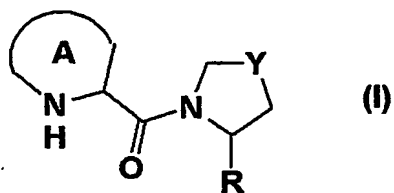
一般式 (I) で示される化合物中、C2～8アシルは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルおよびその異性体を表わす。

一般式 (I) で示される化合物中、C1～8アルコキシカルボニルは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニルおよびその異性体を表わす。

【0024】

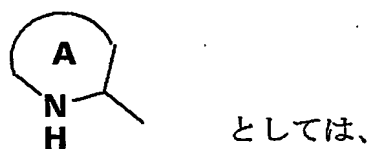
本発明において、一般式 (I)

【化 27】



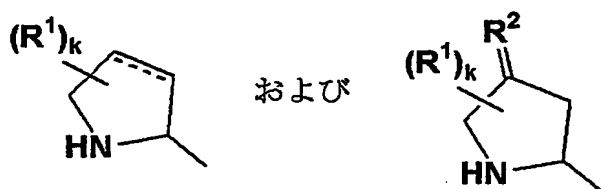
で示される化合物のうち、

【化 28】



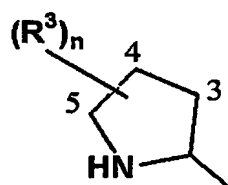
(i)

【化 29】



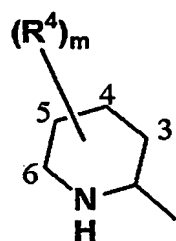
(ii)

【化 30】



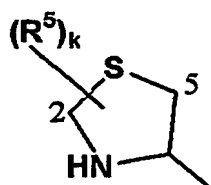
(iii)

【化 31】



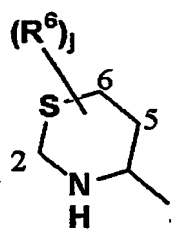
(iv)

【化 3 2】



(v)

【化 3 3】

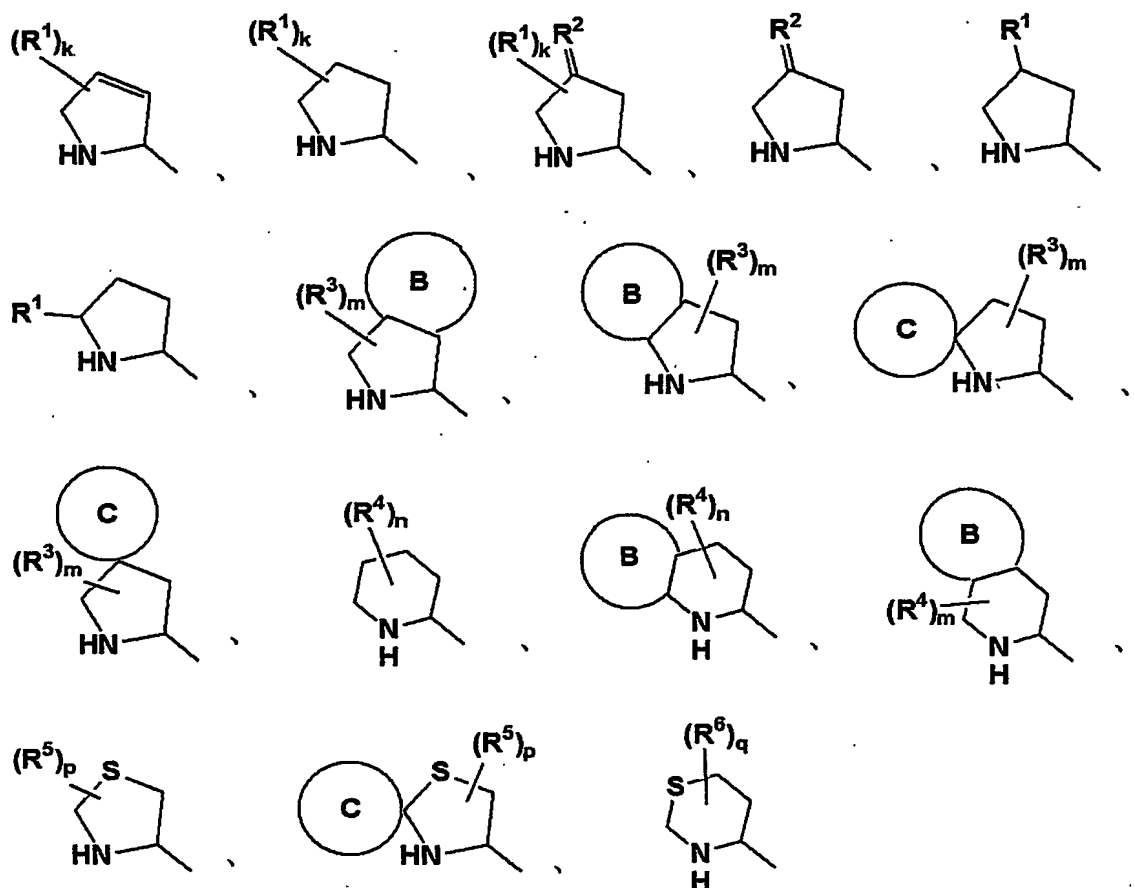


のいずれも好ましい。

【0025】

環Aとして特に好ましいのは、

## 【化 34】



である。

## 【0026】

(i) で示される基中、 $R^1$ としてはいずれの基も好ましいが、より好ましくは置換基を有してもよいC 1～8アルキル、置換基を有してもよいC 2～8アルケニル、置換基を有してもよいC 2～8アルキニル、置換基を有してもよい炭素環、置換基を有してもよい複素環であり、 $R^2$ としてはいずれの基も好ましいが、より好ましくは置換基を有してもよいC 2～8アルキリデンである。

$k$ としては、好ましくは1～3の整数であり、より好ましくは1～2の整数である。

(ii)、(iii)、(iv)、(v) で示される基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ としてはいずれの基も好ましいが、より好ましくは置換基を有してもよいC 1～8アルキル、置換基を有してもよいC 2～8アルケニル、置換基を有してもよいC 2～8アルキニル、置換基を有してもよい炭素環、置換基を有してもよい複素環であ

る。

【0027】

更に好ましくは、置換基を有してもよいC1～4アルキル、置換基を有してもよいC2～4アルケニル、置換基を有してもよいC2～4アルキニル、置換基を有してもよいC5～8炭素環、置換基を有してもよい5～8員の複素環である。

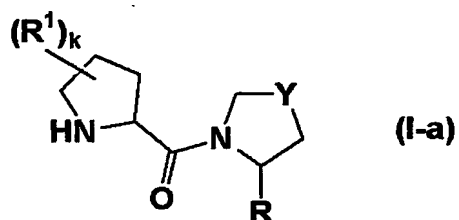
Yとしては $-CH_2-$ 基および硫黄原子のいずれも好ましい。

Rとしては水素、シアノのいずれも好ましいが、Yが $-CH_2-$ 基のとき、Rはシアノが好ましい。

【0028】

一般式(I)で示される化合物のうち好ましい化合物としては、一般式(I-a)

【化35】

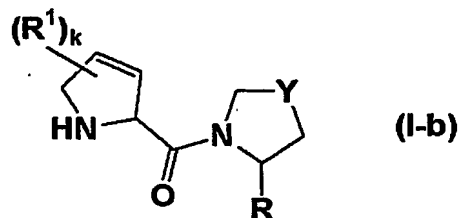


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【0029】

一般式(I-b)

【化36】

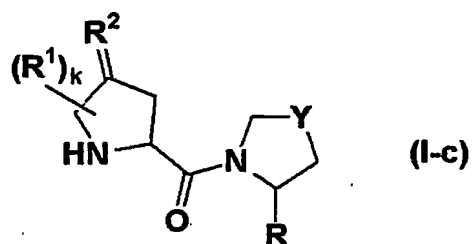


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【0030】

一般式(I-c)

【化 37】

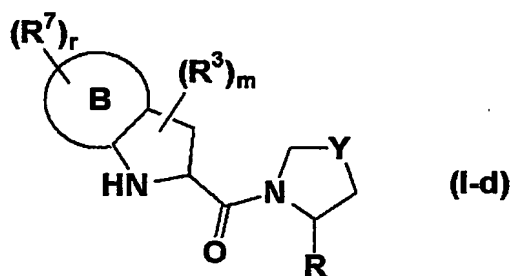


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【0031】

一般式 (I-d)

【化 38】

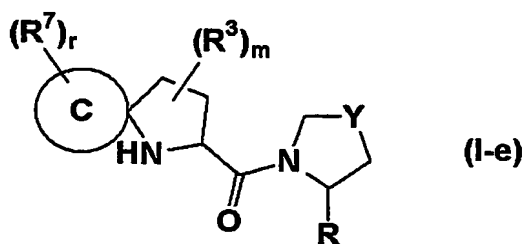


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【0032】

一般式 (I-e)

【化 39】

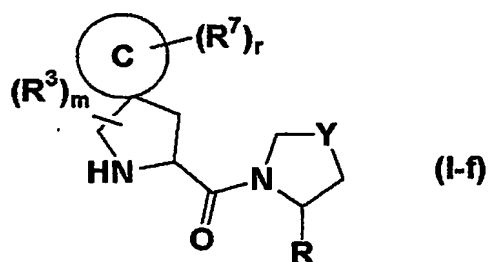


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【0033】

一般式 (I-f)

【化 40】

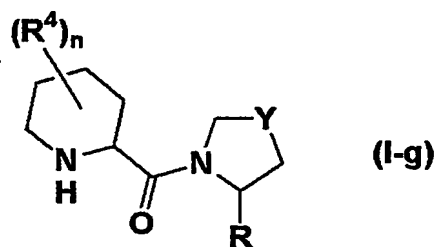


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【0034】

一般式 (I-g)

【化 41】

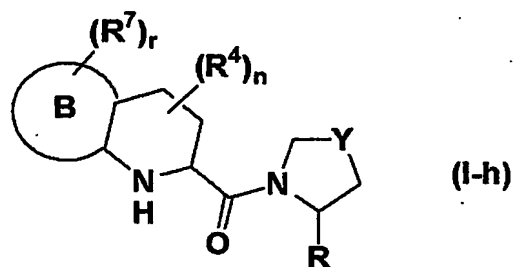


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【0035】

一般式 (I-h)

【化 42】

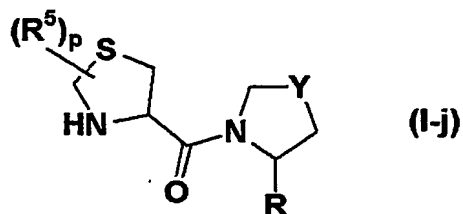


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【0036】

一般式 (I-j)

【化 4 3】

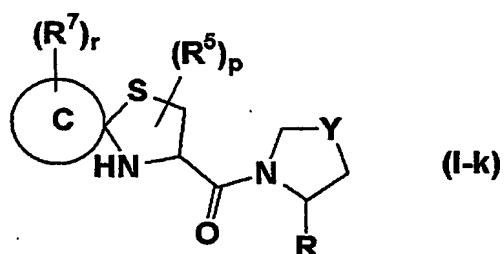


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【0037】

一般式 (I-k)

【化 4 4】

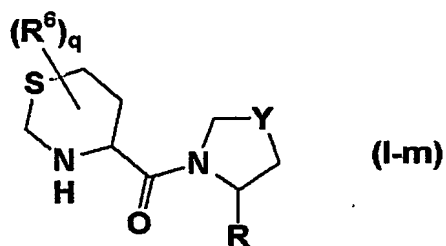


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

【0038】

一般式 (I-m)

【化 4 5】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) が挙げられる。

【0039】

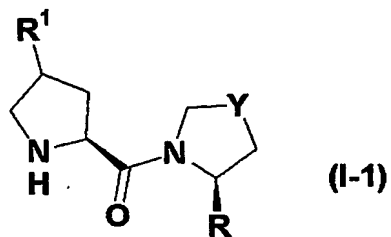
その他、実施例に記載された化合物および以下の表 1～表 7 に記載された化合物が好ましい。以下の表中、Ph はフェニル基を表わす。



【0040】

【表1】

表1

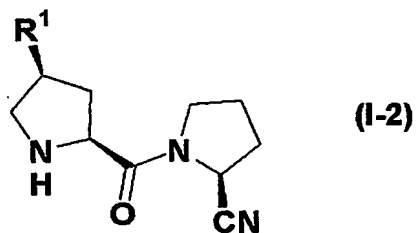





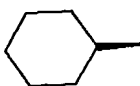
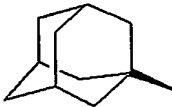
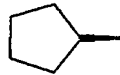
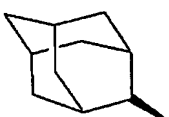
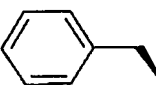

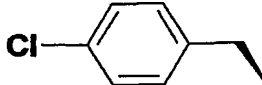
No.	R <sup>1</sup>	R	Y
1		CN	CH <sub>2</sub>
2		H	S
3		CN	CH <sub>2</sub>
4		CN	CH <sub>2</sub>
5		CN	CH <sub>2</sub>
6		CN	CH <sub>2</sub>
7		CN	CH <sub>2</sub>
8		CN	CH <sub>2</sub>
9		CN	CH <sub>2</sub>

【0041】

【表2】

表2

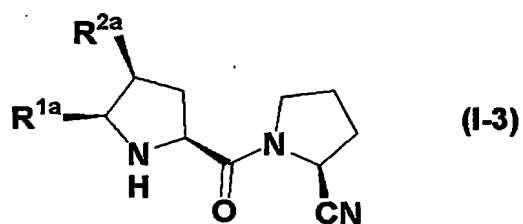


No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

【0042】

【表3】

表 3

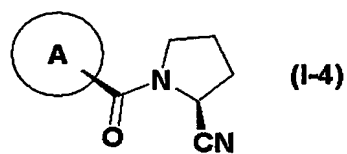


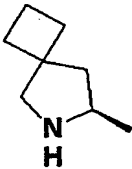
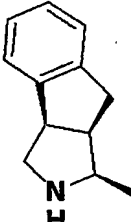
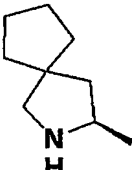
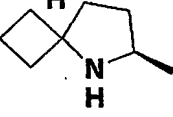
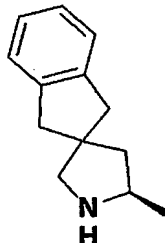
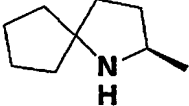
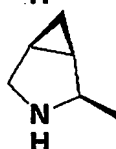
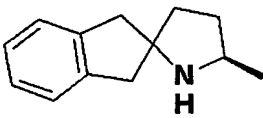
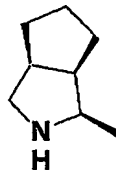
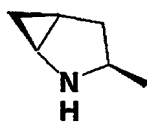
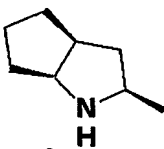
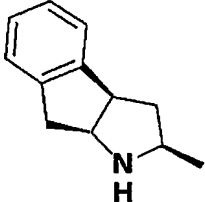
No.	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>
1	H	
2	H	
3	H	
4	H	
5	CH <sub>3</sub>	H
6		H
7	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H
8	Ph	H

【0043】

【表4】

表4

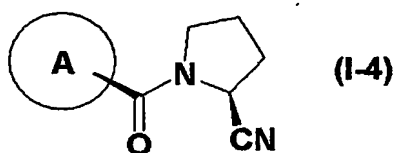


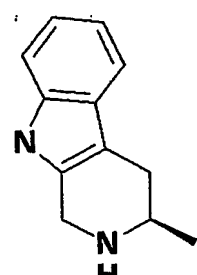
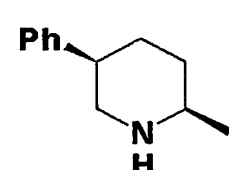
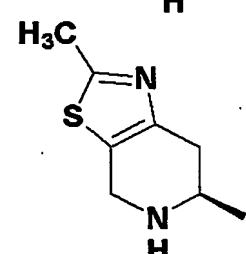
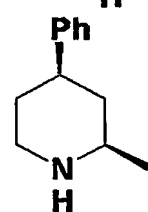
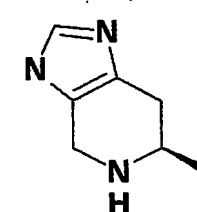
No.	A	No.	A
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
		11	
		12	

【0044】

【表5】

表4 (続き)

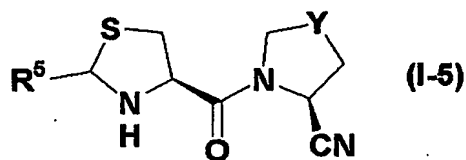


No.	A	No.	A
13		16	
14		17	
15			

【0045】

【表6】

表 5

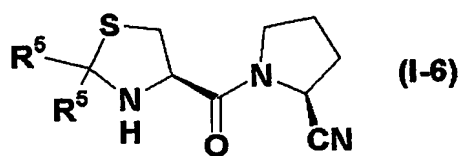


No.	R <sup>5</sup>	Y
1	Ph	CH <sub>2</sub>
2	Ph	S
3		CH <sub>2</sub>
4		S
5		CH <sub>2</sub>
6		CH <sub>2</sub>
7		CH <sub>2</sub>
8		CH <sub>2</sub>

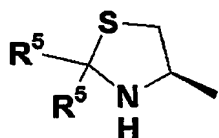
【0046】

【表7】

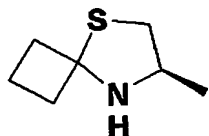
表6



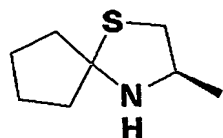
No.



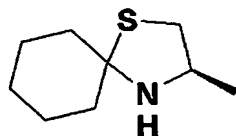
1



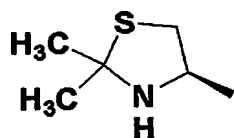
2



3



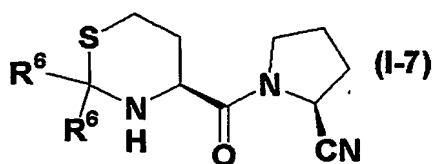
4



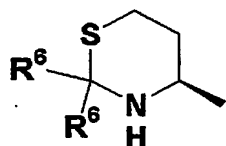
【0047】

【表8】

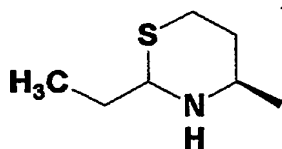
表7



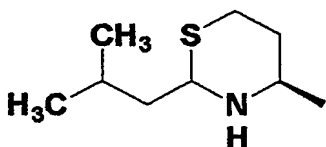
No.



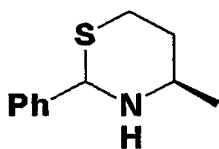
1



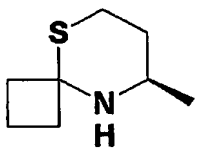
2



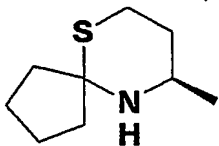
3



4



5



【0048】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルケニル基、アルキニル基



およびアルキレン基、アルキリデン基、アルケニリデン基、アルキニリデン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学異性体（D、L、d、l体、+、-体）、クロマトグラフィー分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0049】

本発明において、記号

【化46】

は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の手前（ $\beta$ 面）に結合していることを表わし、記号

【化47】

は、特に断わらない限り紙面の向こう側（ $\alpha$ 面）に結合していることを表わす。

【0050】

記号

【化48】

は紙面の手前または向こう側に結合している化合物の任意の割合の混合物であることを表わし、

【化49】

は紙面の手前（ $\beta$ 面）への結合または向こう側（ $\alpha$ 面）への結合の一方であるが、その絶対配置は未決定であることを表わす。

## 【0051】

特に、二重結合を表わす

## 【化50】

は、二重結合の幾何異性体のうち、E体とZ体の混合物であることを表わす。

## 【0052】

## 【塩】

一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する非毒性塩に変換される。本明細書中、非毒性塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アミン塩、酸付加物塩等、および一般式(I)中にアミノ酸残基を含む場合にはそれに対応する第4級アンモニウム塩が挙げられる。

## 【0053】

非毒性塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な非毒性塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(トラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられ、好ましくは、アルカリ金属の塩である。

## 【0054】

酸付加物塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加物塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

## 【0055】

また、一般式 (I) で示される本発明化合物およびその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。

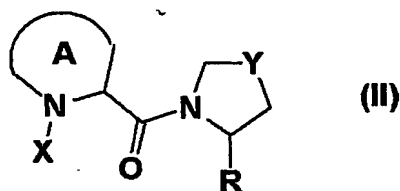
溶媒和物は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な溶媒和物としては、水和物、エタノール和物等が挙げられ、好ましくは水和物である。

【0056】

【本発明化合物の製造方法】

(1) 一般式 (I) で示される化合物は、一般式 (II)

【化51】



(式中、Xは窒素原子の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を窒素原子の保護基を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

【0057】

窒素原子の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

【0058】

窒素原子の保護基の各脱保護反応はよく知られており、例えば、

- 1) アルカリ条件下における脱保護反応、
- 2) 酸性条件下における脱保護反応、
- 3) 加水素分解による脱保護反応等が挙げられる。

【0059】

1) アルカリ条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)、有機アミン (ト

リエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン等) または四級アンモニウム塩 (テトラブチルアンモニウムフルオライド等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

## 【0060】

2) 酸性条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または無機酸 (塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (臭化水素/酢酸等) 中、0～100℃の温度で行なわれる。

## 【0061】

3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒 (エーテル系 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (アセトニトリル等)、アミド系 (ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

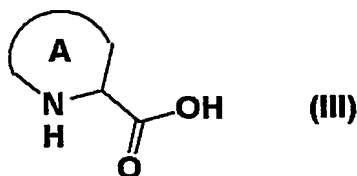
## 【0062】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

## 【0063】

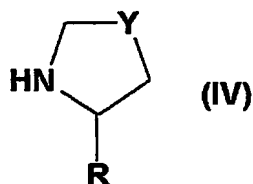
(1) 一般式 (I) で示される化合物は、一般式 (III)

## 【化52】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるカルボン酸誘導体と、一般式 (IV)

【化 5 3】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

【0064】

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0065】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と 20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

【0066】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロ

イルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0~40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと0~40℃で反応させることにより行なわれる。

## 【0067】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

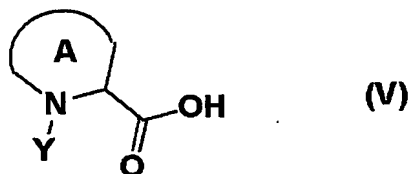
## 【0068】

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

## 【0069】

一般式(II)で示される化合物は、一般式(IV)で示される化合物と一般式(V)

## 【化54】



で示される化合物を上記のアミド化反応に付すことによって製造することができる。

## 【0070】

一般式 (V) で示される化合物、すなわち一般式 (V-1)、(V-2)、(V-3)、(V-4)、(V-5)、(V-6)、(V-7) および (V-8) で示される化合物は、以下の反応工程式 1~4 に示す方法に従って製造することができる。

## 【0071】

以下の反応工程式中、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$  はそれぞれ  $R^5$  と同じ意味を表わし、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{6d}$ 、 $R^{6e}$ 、 $R^{6f}$  はそれぞれ  $R^6$  と同じ意味を表わし (ただし、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{6d}$ 、 $R^{6e}$ 、 $R^{6f}$  のうち少なくとも一つは水素を表わす。)、 $R^{1A}$  は  $R^1$  のうち置換基を有してもよい C1~8 アルキルを表わし、Boc は *t*-ブトキシカルボニル基を表わし、Me はメチル基を表わし、*t*Bu は *t*-ブチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、Ts は *p*-トルエンスルホン基を表わし、Tf はトリフルオロメタンスルホン基を表わし、NaHMDS はヘキサメチルジシラザンナトリウムを表わす。

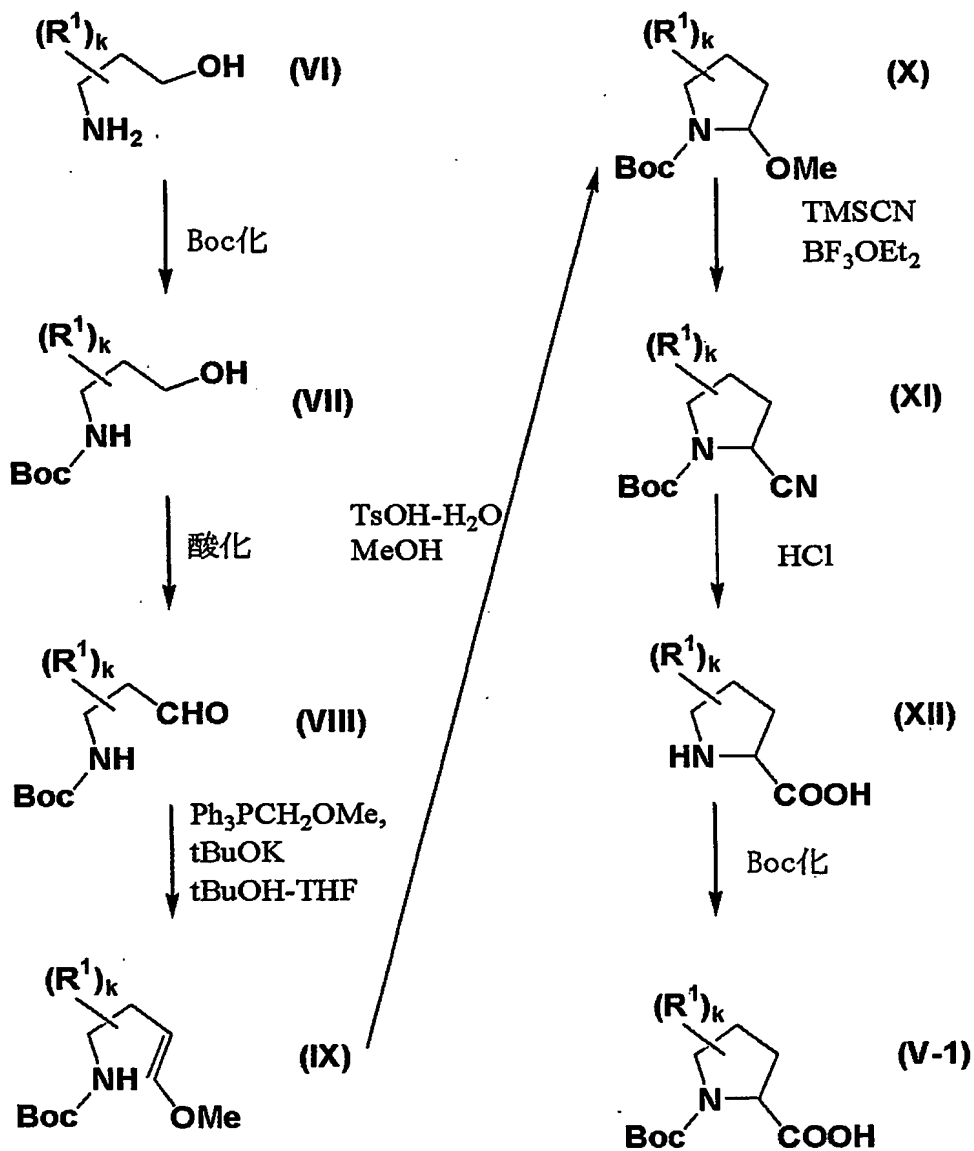
## 【0072】

なお、反応工程式 (2) において、 $(R^1)_{k1}$  は、他に  $R^1$  の基がある場合には 0 または 1~4 の整数を表わし、他に  $R^1$  の基がない場合には 0 または 1~5 の整数を表わす。

## 【0073】

【化 5 5】

反応工程式 (1)

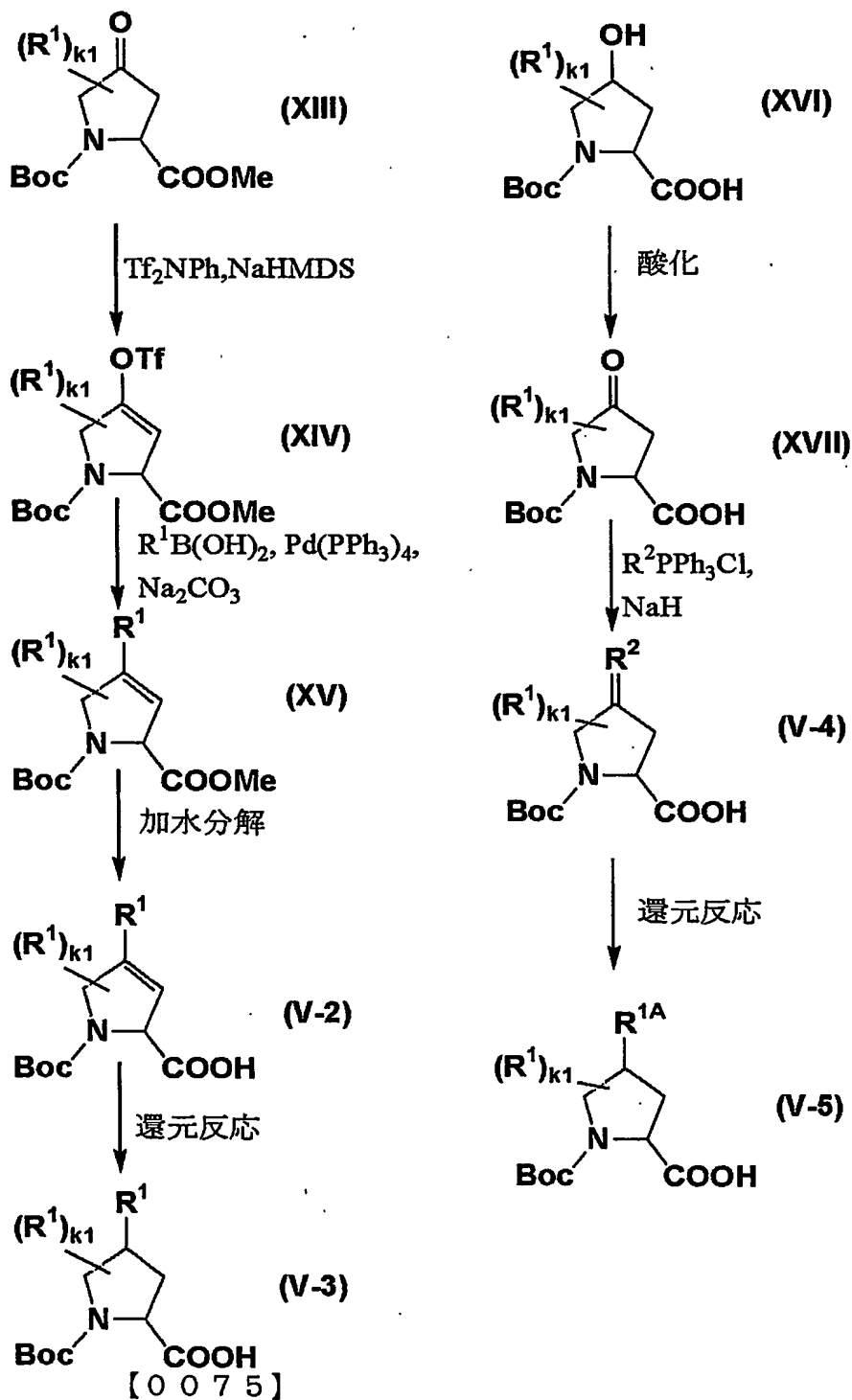


【0074】



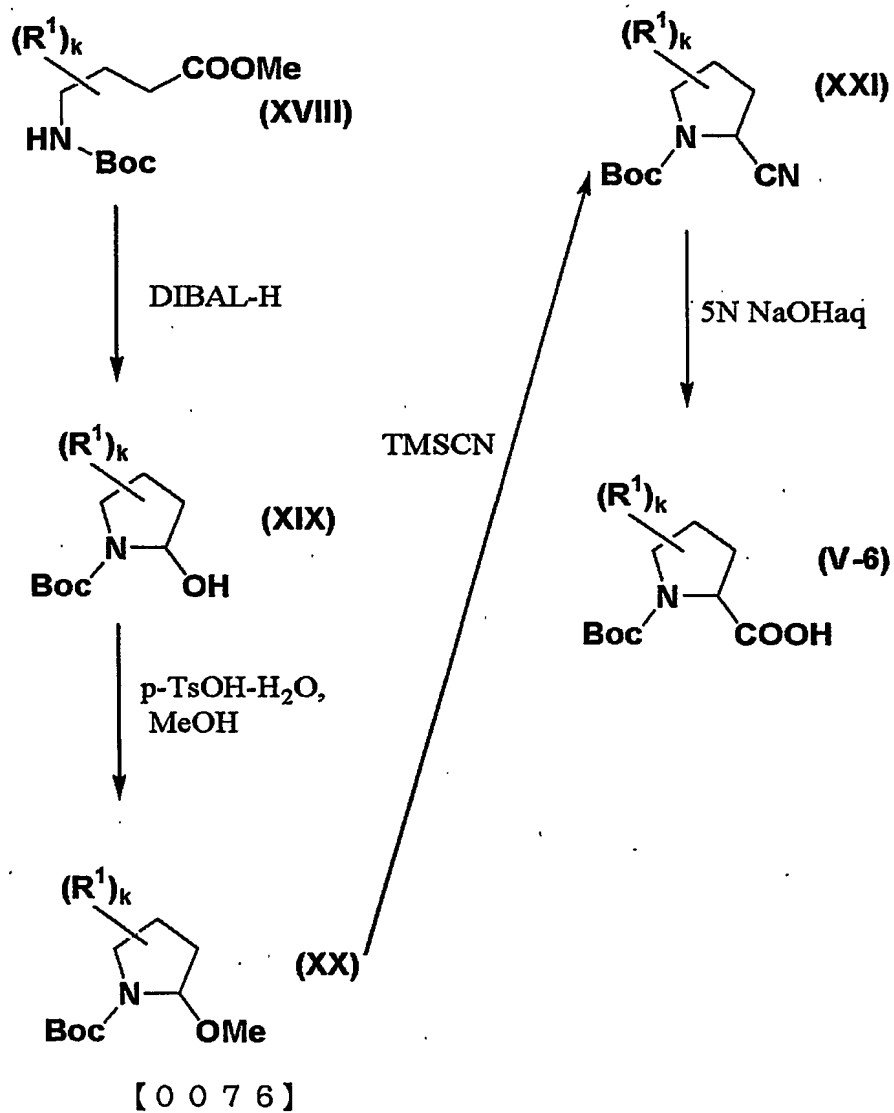
【化 56】

## 反応工程式 (2)

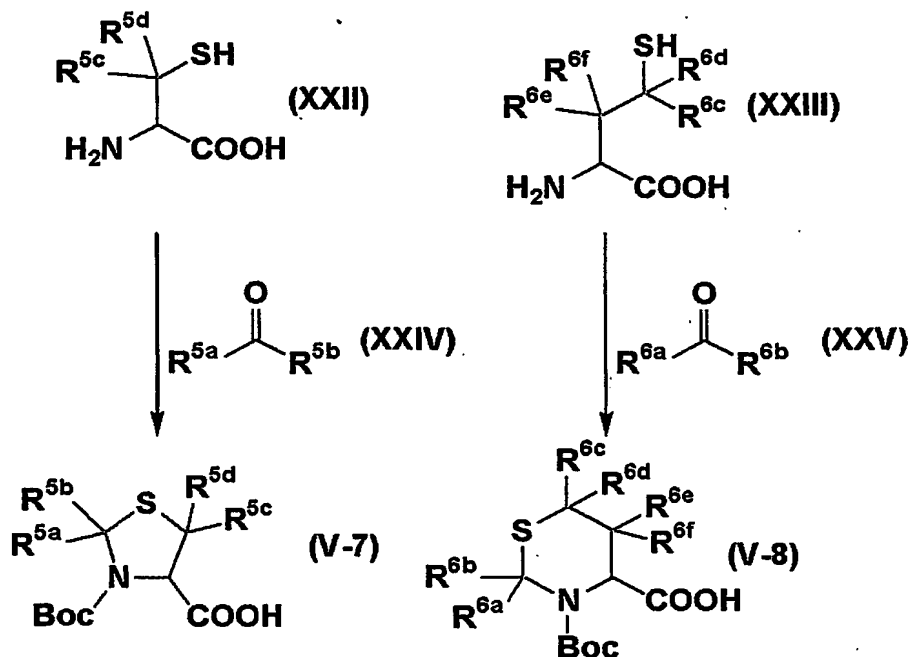


【化 57】

反応工程式 (3)



【化 5 8】

反応工程式 (4)


【0077】

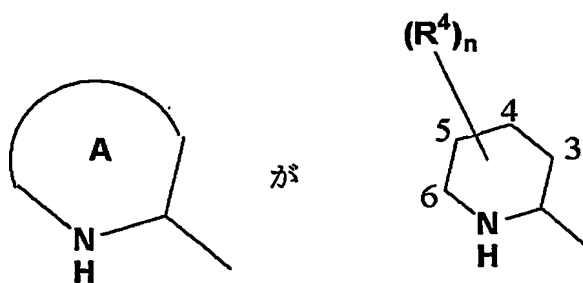
上記反応工程式 (1) ~ (4) 中に記載された出発物質および試薬は、公知であるか、または公知化合物を用いて公知の方法に従って製造することができる。

その他、上記の反応工程式 (1) ~ (4)、以下に示す実施例に記載された方法またはそれと同様の方法によっても製造することができる。

【0078】

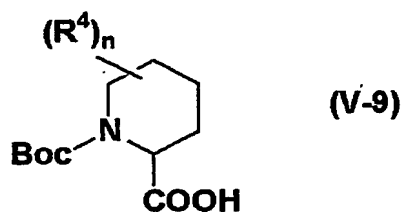
例えば、一般式 (I) 中、

【化 5 9】



である化合物の中間体である一般式 (V-9)

【化 60】

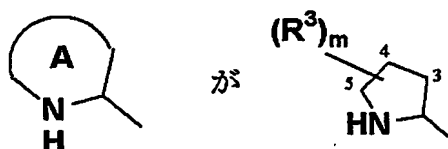


で示される化合物は、上記の反応工程式 (3) で示される方法と同様にして製造することができる。

【0079】

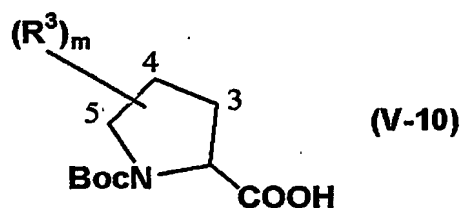
また、一般式 (I) 中、

【化 61】



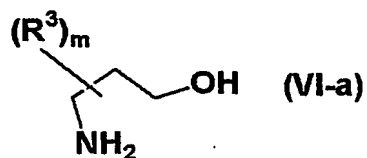
(基中、このピロリジン環は 3-4 位もしくは 4-5 位で B 環と縮合しているか、または 3、4 もしくは 5 位でスピロ環 C を形成する。) である化合物の中間体である化合物 (V-10)

【化 62】

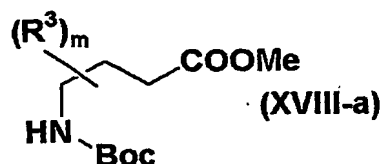


は、上記の一般式 (VI) または (XVIII) で示される化合物の代わりに相当する化合物、すなわち一般式 (VI-a) または (XVIII-a)

【化 63】



## 【化 64】



で示される化合物を用いて反応工程式 (1) または (3) と同様にして製造することができる。

## 【0080】

各反応工程式中の反応はすべて公知の方法に従って行なうことができる。また、本発明中における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法に従って製造することができる。例えば、一般式 (IV) で示される化合物は公知であり、一般式 (III) で示される化合物は公知の化合物から公知の方法に従って製造することができる。

## 【0081】

本明細書中の各反応において、反応生成物は、通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

## 【0082】

## 【薬理活性】

## 実験例 1 : DPP-IV 性阻害実験

ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) 活性阻害実験は以下の方法に従って行った。DPP-IV は、ヒト血漿から硫酸分画、弱陰イオン交換クロマトグラフィーおよびゲルろ過クロマトグラフィーにより粗精製した。基質となる Gly-Pro-MC 溶液 (60  $\mu$ M、50  $\mu$ l)、検体化合物 (10  $\mu$ l)、蒸留水 (20  $\mu$ l) を混合し、次いで 0.5 mol/l のトリス塩酸緩衝液 (pH 7.4、10  $\mu$ l)、酵素溶液 (10  $\mu$ l) を加えて開始した。蛍光プレートリーダー (Fmax; モレキュラーデバイス社製) を用いて 355 nm で励起させたときの 460 nm の蛍光強度の変化を 15 分間測定し、初速度を算出し、DPP-IV 活性とした。検体化合物は DMSO で溶解して 10 mmol/l としたあと、蒸留水で

1mmol/lに希釈し、さらに10%DMSO溶液で0.1mmol/lに希釈した（終濃度：化合物10 $\mu$ M、DMSO1%）。溶媒存在下の反応速度Vc、ならびに検体化合物存在下の反応速度Vから、下式によりDPP-IV活性阻害率（%）を求めた。

【0083】

【数1】

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - V / V_c) \times 100$$

V: 検体化合物存在下の反応速度 (RFU/min)

Vc: 溶媒存在下の反応速度 (RFU/min)

【0084】

IC<sub>50</sub>値は、阻害率50%を挟む2点の検体化合物濃度と阻害率から回帰直線の傾き（a）と切片（b）を求めた後、以下の式に従って算出した。

【数2】

$$y = a \cdot \ln(x) + b$$

x: 検体化合物濃度 ( $\mu$ mol/l)

y: 阻害率 (%)

a: slope

b: intercept

$$IC_{50} = e^{[(50-b)/a]}$$

【0085】

結果を以下の表8に示す。

【表9】

表 8

実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)
8(1)	3.5
8(4)	1.9
8(8)	2.0
8(12)	4.4
11(1)	3.4
8(16)	2.8

## 【0086】

## 実験例2：血漿中 DPP-IV 様活性に対する活性阻害実験

DPP-IVを含む血漿は、健常人ボランティア、あるいはラットから血液を採取し、遠心分離により調製した。酵素反応は基質となる $120\mu\text{mol/l}$  Gly-Pro-MC溶液 $25\mu\text{l}$ 、検体化合物 $10\mu\text{l}$ 、蒸留水 $15\mu\text{l}$ を混合し、次いで血漿 $50\mu\text{l}$ を加えて開始した。蛍光プレートリーダー（Fmax；モレキュラーデバイス社製）を用いて $355\text{nm}$ で励起させたときの $460\text{nm}$ の蛍光強度の変化を15分間測定し、初速度を算出し、DPP-IV活性とした。検体化合物はDMSOで溶解して $10\text{mmol/l}$ とした後、蒸留水で $1\text{mmol/l}$ に希釈し、さらに10%DMSO溶液で $0.1\text{mmol/l}$ に希釈した（終濃度：化合物 $10\mu\text{mol/l}$ 、DMSO 1%）。溶媒存在下の反応速度 $V_c$ 、ならびに検体化合物存在下の反応速度 $V$ から、下式によりDPP-IV活性阻害率（%）を求めた。

## 【0087】

## 【数3】

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - V / V_c) \times 100$$

$V$ ：検体化合物存在下の反応速度（RFU/min）

$V_c$ ：溶媒存在下の反応速度（RFU/min）

## 【0088】

$IC_{50}$ 値は、阻害率50%を挟む2点の検体化合物濃度と阻害率から回帰直線の傾き（a）と切片（b）を求めた後、以下の式に従って算出した。

## 【数4】

$$y = a \cdot \ln(x) + b$$

$x$ ：検体化合物濃度（ $\mu\text{mol/l}$ ）

$y$ ：阻害率（%）

$a$ ：slope

$b$ ：intercept

$$IC_{50} = e^{[(50-b)/a]}$$

## 【0089】

## 実験例3：ラット経口投与における血漿中 DPP-IV 様活性阻害実験

試験実施前日より絶食させたSD系ラット（雄、5週齢）を用い、検体化合物を

0.5% MC 蒸留水に懸濁、あるいは溶解し5ml/kgで経口投与した。

検体化合物を投与後、ヘパリン処置済みシリンジを用いて、薬物投与前、投与15、30、60、120、240、360分後に鎖骨下静脈より採血し、遠心分離後の血漿を試料とした。血漿50 $\mu$ lと基質となる60 $\mu$ mol/lのGly-Pro-MC 50 $\mu$ lを混合し、酵素反応を開始した。蛍光プレートリーダー (Fmax; モレキュラーデバイス社製) を用いて355nmで励起させたときの460nmの蛍光強度の変化を15分間測定し、初速度を算出し、DPP-IV活性とした。

#### 【0090】

実験例4：ラットでの経口糖負荷試験 (Oral Glucose Tolerance Test; OGTT)

ラットでの経口糖負荷試験はDiabetologia、42、1324-1331、1999に掲載された方法を参考にして行なった。試験には9~11週齢の雄性SD系ラット、あるいは10週齢の雄性Zucker fattyラット (日本チャールス・リバー社) を、実験前日から16時間以上絶食して用いた。検体化合物は0.5% メチルセルロース蒸留水溶液に懸濁、あるいは溶解し、5ml/kg体重の容量で経口投与した。対照群には0.5% メチルセルロース溶液を同容量投与した。1g/kg体重の糖を日本薬局方注射用水で溶解し、検体化合物あるいは0.5% メチルセルロース溶液投与から30分後に5ml/kg体重の容量で経口投与した。薬物経口投与直前、経口糖負荷5、10、15、30、60、120分後にそれぞれヘパリン処理済キャピラリーを用いて尾静脈より採血した。得られた血液は直ちに4℃、12,000rpmで3分間遠心し、血漿を得、ドライアイスにより凍結した。血糖値 (mg/dl) は、96穴プレートに血漿2.5 $\mu$ Lを取り、血糖値測定キット：ダイヤカラーGC (登録商標; 小野薬品工業 (株) 製) で測定した。また、血漿中の抗体反応性インシュリン (IRI) は、インシュリン測定ELISAキット (森永生化学研究所製) により測定した。

#### 【0091】

##### 【毒性】

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

#### 【0092】

##### 【医薬品への適用】



一般式 (I) で示される化合物は、DPP-IVを阻害することで、2型糖尿病、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV感染、皮膚病および良性の前立腺肥大等の予防および／または治療薬として有用である。

一般式 (I) で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I) で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

#### 【0093】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

一般式 (I) で示される化合物の作用の補完および／または増強、そして糖尿病合併症治療の効果増強のための他の薬剤としては、例えば、スルフォニル尿素系血糖低下剤、ピグアナイド系製剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進剤、インスリン感受性増強剤、インスリン製剤、PPARアゴニスト、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬、アルドース還元酵素阻害剤等と併用することが考えられる。

スルホニルウレア剤としては、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。

## 【0094】

ピグアナイド系製剤としては、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォルミン等が挙げられる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース等が挙げられる。

速効型インスリン分泌促進剤としては、ナテグリニド、レパグリニド等が挙げられる。

## 【0095】

インスリン感受性増強剤としては、ONO-5816、YM-440、JTT-501、NN-2344等が挙げられる。

PPARアゴニストとしては、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン等が挙げられる。

$\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬としては、AJ9677、L750355、CP331648等が挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、エパルレスタット、フィダレスタット、ゼナレスタット等が挙げられる。

## 【0096】

一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式(I)で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

## 【0097】

一般式(I)で示される本発明化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ngから100 mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng

から 1 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

#### 【 0 0 9 8 】

一般式 ( I ) で示される本発明化合物、または一般式 ( I ) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与されるが、治療に際して最も効果的な投与経路を選択することが望ましい。

#### 【 0 0 9 9 】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 n g から 1 0 0 m g の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0 . 1 n g から 1 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

#### 【 0 1 0 0 】

一般式 ( I ) で示される本発明化合物、または一般式 ( I ) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

#### 【 0 1 0 1 】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

#### 【 0 1 0 2 】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はその

ままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

## 【0103】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

## 【0104】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

## 【0105】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

#### 【0106】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

#### 【0107】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸

収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

## 【0108】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

## 【0109】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

## 【0110】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

## 【 0 1 1 1 】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

## 【 0 1 1 2 】

噴霧剤、吸入剤、スプレー剤および点鼻剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

## 【 0 1 1 3 】

点鼻剤を投与する際には通常一般に薬剤を含有した溶液および粉末で、専用の点鼻器あるいは噴霧器を用い鼻腔内に定量的にスプレー（噴霧）投与される。

## 【 0 1 1 4 】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

## 【 0 1 1 5 】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 8 0（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 4 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでもよい。

これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0116】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0117】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0118】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0119】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0120】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0121】

【実施例】

以下、実施例および参考例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限



定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

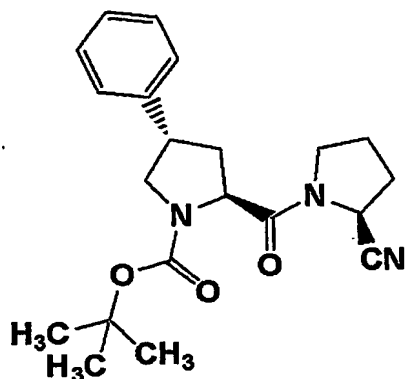
NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0122】

#### 参考例 1

(2S)-1-[(2S, 4S)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル

【化65】



(2S, 4S)-*t*-ブチルカルボニル-4-フェニルピロリジン-2-カルボン酸 (524 mg)、ベンゾトリアゾリルメタンスルホナート (426 mg) および2-シアノピロリジン・塩酸塩 (264 mg) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (0.56 ml) を滴下し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 5 : 1 → 4 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (440 mg) を得た。

【0123】

TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.40 and 1.45 (s, 9H), 2.25 (m, 6H), 3.44 (m, 1H), 3.

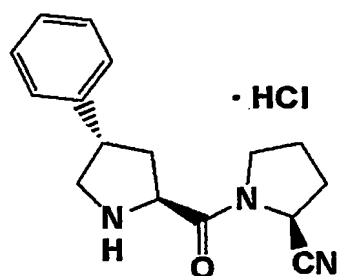
70 (m, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.51 and 4.62 (dd, J=8.10, 2.34Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 7.28 (m, 5H)。

【0 1 2 4】

# 実施例 1

(2 S) - 1 - [ (2 S, 4 S) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - イルカルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

【化 6 6】



参考例 1 で製造した化合物 (4 2 1 m g) の酢酸エチル (4 m l) 溶液に 4 N 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (2 m l) を加え、混合物を室温で 6 時間攪拌した。析出物を遠心分離し、沈殿物を酢酸エチルで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物 (2 0 5 m g) を得た。

【0 1 2 5】

T L C : R f 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.16 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 4.75 (s, 1H), 4.84 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 8.93 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)。

【0 1 2 6】

# 実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (4)

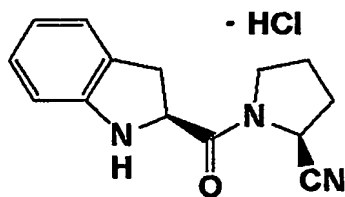
相当する化合物を用いて、実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0 1 2 7】

# 実施例 1 (1)

(2 S) - 1 - [ (2 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イルカルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

【化 67】



【0128】

TLC: R<sub>f</sub> 0.30 (酢酸エチル)

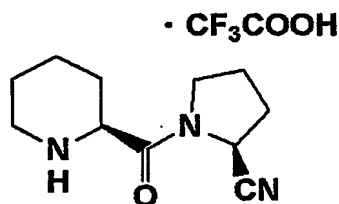
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.12 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.5Hz, 1H), 6.84-6.72 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.47 (bs, 2H), 3.64 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 16.2, 10.5Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 16.2, 6.0Hz, 1H), 2.32-1.97 (m, 4H)。

【0129】

実施例 1 (2)

(2S)-1-[(2S)-ピペリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩

【化 68】



【0130】

TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.5);

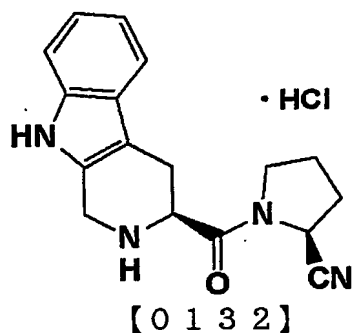
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.61 (m, 5H), 2.14 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 3.26 (d, J=12.36Hz, 1H), 3.60 (t, J=6.73Hz, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 9.00 (m, 1H)。

【0131】

実施例 1 (3)

(2S)-1-[(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロβ-カルボリン-3-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

【化 69】



TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (イソプロパノール: 酢酸: 水 = 5 : 1 : 1) ;

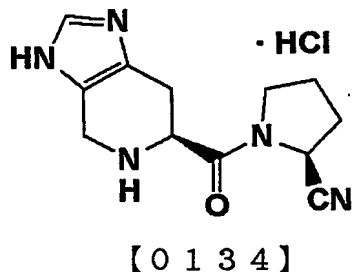
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.19 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.43 (dd, J=15.80, 4.26 Hz, 1H), 3.74 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.91 (dd, J=7.97, 4.94 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.37 (d, J=7.97 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.69 Hz, 1H), 9.92 (s, 2H), 11.16 (s, 1H).

【0133】

実施例 1 (4)

(2S)-1-[(6S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[5,4-c]ピリジン-6-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル

【化 70】



TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (イソプロパノール: 酢酸: 水 = 3 : 1 : 1) ;

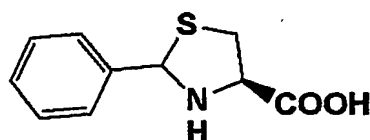
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.16 (m, 4H), 2.85 (dd, J=16.07, 10.85 Hz, 1H), 3.39 (dd, J=16.21, 4.40 Hz, 1H), 3.72 (t, J=6.73 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.67 (dd, J=10.99, 4.94 Hz, 1H), 4.86 (dd, J=7.69, 4.94 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H).

【0135】

参考例 2

(2RS, 4R)-2-フェニルチアゾリジン-4-カルボン酸

## 【化 7 1】



L-システイン (1.21 g) の水 (10 ml) 溶液に、ベンズアルデヒド (1.06 g) のメタノール (12 ml) 溶液を加え、混合物を1時間攪拌した。析出物をろ取り、メタノール-水 (1:1) で洗浄後乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 (1.80 g) を得た。

## 【0136】

TLC: R<sub>f</sub> 0.57 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 3:1:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (major/minor, 6/4),

major isomer: 7.55-7.24 (m, 5H), 5.66 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 7.2, 4.5Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 10.2, 7.2Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 10.2, 4.5Hz, 1H);

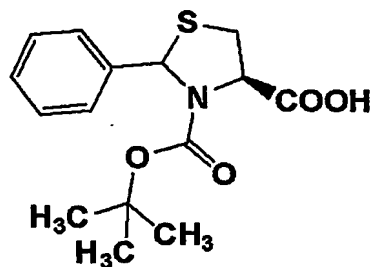
minor isomer: 7.55-7.24 (m, 5H), 5.49 (s, 1H), 3.89 (dd, J = 8.7, 7.2Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 9.9, 7.2Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 9.9, 8.7Hz, 1H)。

## 【0137】

## 参考例 3

(2R, 4R) - 3-tert-ブトキシカルボニル-2-フェニルチアゾリジン-4-カルボン酸

## 【化 7 2】



参考例 2 で製造した化合物 (1.79 g) のエタノール (9 ml)、1M水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) にジ-tert-ブチルジカルボナート (1.87 g) を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に1N塩酸 (9.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで

乾燥後濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄後乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.40 g) を得た。

【0138】

TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (major/minor, 6/4),

major isomer : 12.97 (brs, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 12.0, 6.9Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.10 (s, 9H) ;

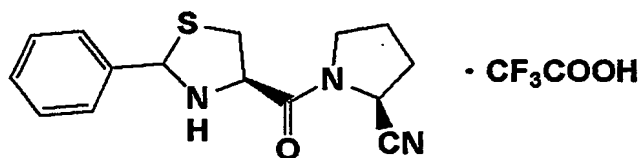
minor isomer : 12.97 (brs, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 12.0, 6.9Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。

【0139】

## 実施例 2

(2S) - 1 - [ (2RS, 4R) - 2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニル ] ピロリジン-2-イルカルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩

【化 73】



(2S, 4S) - t-ブチルカルボニル-4-フェニルピロリジン-2-カルボン酸の代わりに参考例 3 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する化合物を得た (実施例 1 で用いた塩化水素-酢酸エチルの代わりにトリフルオロ酢酸を用いた)。

【0140】

TLC: R<sub>f</sub> 0.62 (塩化メチレン: メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66-7.30 (m, 5H), 5.88 (s, 0.2H), 5.69 (s, 0.8H), 4.70 (m, 1H), 4.49 and 4.42 (t, J = 7.2Hz, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 10.8, 7.8Hz, 0.8H), 3.44 (dd, J = 10.8, 6.9Hz, 0.2H), 3.28 (dd, J = 10.8, 6.9Hz, 0.8H), 3.20 (dd, J = 10.8, 7.8Hz, 0.2H), 2.40-2.10 (m, 4

H)。

【0141】

## 実施例 2 (1) ~ 実施例 2 (46)

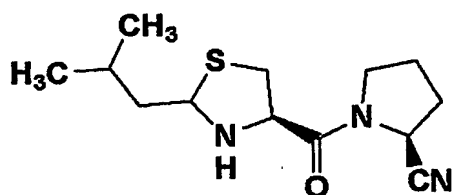
相当する化合物を用いて、参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 2 で示される方法と同様に操作して（場合によりトリフルオロ酢酸の代わりに塩化水素-酢酸エチル溶液、塩化水素-ジオキサン溶液を用いてもよい。）、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0142】

## 実施例 2 (1)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-イソブチルチアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル

【化 7 4】



【0143】

## 塩酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン: メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.94-4.62 (m, 3H), 3.82-3.45 (m, J = 7.5, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.36-1.68 (m, 7H), 1.01-0.95 (m, 6H)。

## トリフルオロ酢酸塩

TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (N-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.29-4.86 (m, 3H), 4.06 and 3.91 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.05-0.96 (m, 6H)。

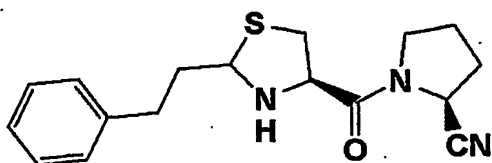
【0144】

## 実施例 2 (2)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-フェネチルチアゾリジン-4-イルカ

ルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル

【化75】



【0145】

トリフルオロ酢酸塩

TLC: Rf 0.25 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.19 (m, 5H), 4.81 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 9.6, 6.6Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.92 (t, J = 9.6Hz, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.37-2.00 (m, 6H)。

【0146】

塩酸塩

TLC: Rf 0.58, 0.51 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

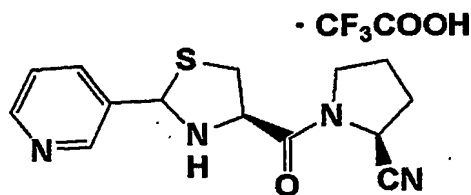
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-7.18 (m, 5H), 4.98-4.72 (m, 3H), 3.83-3.61 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.39-2.10 (m, 5H)。

【0147】

実施例2(3)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(ピリジン-3-イル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩

【化76】



【0148】

TLC: Rf 0.83 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.10-8.97 (m, 1H), 8.74-8.63 (m, 1H), 8.46-8.34 (m, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 6.04-5.69 (m, 1H), 5.11-4.72 (m, 1H), 4.14-3.05 (



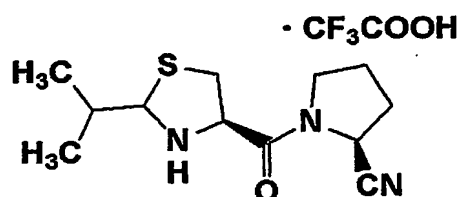
m, 5H), 2.37-2.11 (m, 4H)。

【0149】

実施例 2 (4)

(2S)-1-[(2RS, 4S)-2-イソプロピルチアゾリジン-4-イル  
カルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩

【化77】



【0150】

TLC: Rf 0.25 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

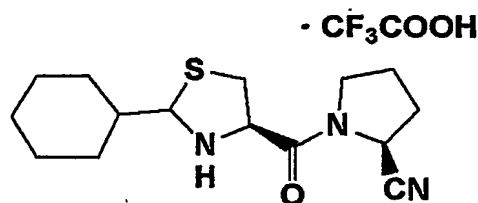
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.86-4.76 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 3.80-3.50 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 11.4, 7.8Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 11.4, 7.2Hz, 1H), 2.37-2.15 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.6Hz, 3H)。

【0151】

実施例 2 (5)

(2S)-1-[(2RS, 4S)-2-シクロヘキシルチアゾリジン-4-イル  
カルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩

【化78】



【0152】

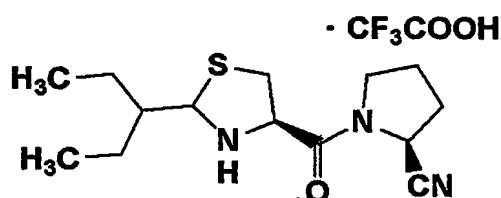
TLC: Rf 0.33 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.93 (dd, J = 8.1, 4.5Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 3H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.36-1.18 (m, 6H)。

【0153】

## 実施例 2 (6)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(1-エチルプロピル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩  
【化79】



【0154】

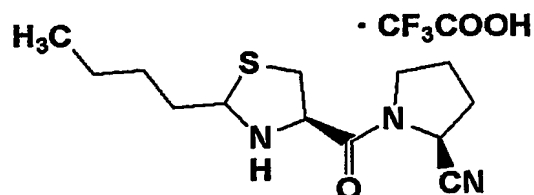
TLC: Rf 0.77 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.91 (dd, J = 8.7, 4.5Hz, 1H), 4.87-4.80 (m, 2H), 3.77-3.48 (m, 3H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.37-2.16 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.02-0.92 (m, 6H)。

【0155】

## 実施例 2 (7)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-ブチルチアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩  
【化80】



【0156】

TLC: Rf 0.73 (クロロホルム:メタノール=9:1);

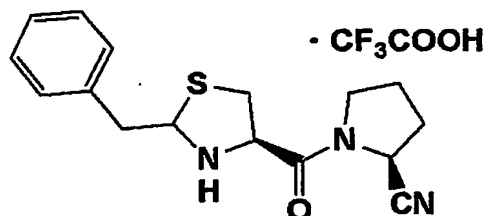
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.99-4.73 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.35-2.16 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.51-1.19 (m, 4H), 0.96-0.86 (m, 3H)。

【0157】

実施例 2 (8)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-ベンジルチアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩

【化 8 1】



【0158】

TLC: Rf 0.72 (クロロホルム:メタノール=9:1);

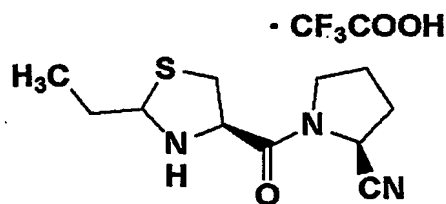
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.26 (m, 5H), 5.12 (dd, J = 9.0, 5.4Hz, 0.33H), 4.95 (dd, J = 7.8, 5.4Hz, 0.67H), 4.85-4.77 (m, 1.33H), 4.51 (t, J = 7.8 Hz, 0.67H), 3.77-3.55 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.23-3.04 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 4H)。

【0159】

実施例 2 (9)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-エチルチアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩

【化 8 2】



【0160】

TLC: Rf 0.75 (クロロホルム:メタノール=9:1);

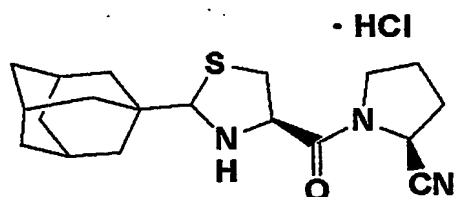
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.90-4.82 (m, 2H), 4.68 (dd, J = 13.8, 7.8Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.34-2.13 (m, 5H), 2.00 (m, 1H), 1.16-1.05 (m, 3H)。

【0161】

## 実施例 2 (10)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(1-アダマンチル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化 83】



【0162】

TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 3 : 1) ;

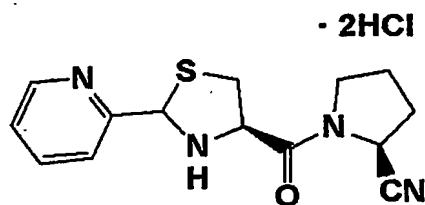
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.82-4.75 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 3.92-3.72 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 10.2, 6.3Hz, 1H), 2.66 (t, J = 10.2Hz, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.37-2.10 (m, 4H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.90-1.52 (m, 12H)。

【0163】

## 実施例 2 (11)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(2-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・二塩酸塩

【化 84】



【0164】

TLC: Rf 0.45 (塩化メチレン: メタノール = 10 : 1) ;

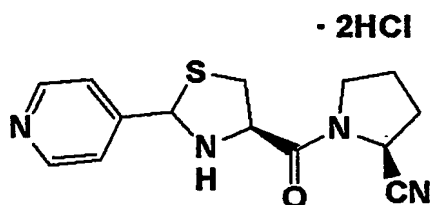
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.70-8.60 (m, 1H), 8.20-7.98 (m, 1H), 7.85-7.51 (m, 2H), 6.19 (s, 0.6H), 5.97 (s, 0.4H), 5.86 (bs, 3H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.68-4.50 (m, 1H), 3.80-3.52 (m, 3H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.35-1.99 (m, 4H)。

【0165】

## 実施例 2 (12)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(4-ピリジル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・二塩酸塩

【化85】



【0166】

TLC: Rf 0.40 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

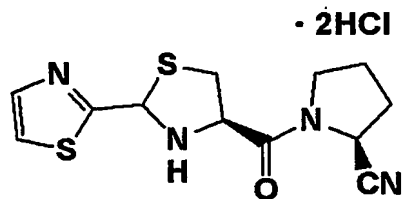
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.92-8.80 (m, 2H), 8.16-8.00 (m, 2H), 6.15 (s, 0.7H), 6.10 (s, bs, 3H), 5.94 (s, 0.3H), 4.87-4.79 (m, 0.7H), 4.68-4.60 (m, 0.3H), 4.45-4.36 (m, 0.3H), 4.14-4.05 (m, 0.7H), 3.82-2.82 (m, 4H), 2.30-2.04 (m, 4H)。

【0167】

## 実施例 2 (13)

(2S)-1-[(2RS, 4S)-2-(2-チアゾリル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・二塩酸塩

【化86】



【0168】

TLC: Rf 0.23 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.81 (d, J = 3.3Hz, 0.3H), 7.78 (d, J = 3.3Hz, 0.7H), 7.75 (d, J = 3.3Hz, 0.3H), 7.66 (d, J = 3.3Hz, 0.7H), 6.13 (s, 0.7H), 6.01 (s, 0.3H), 5.70 (bs, 3H), 5.30-5.23 (m, 0.3H), 4.86-4.70 (m, 0.7H)

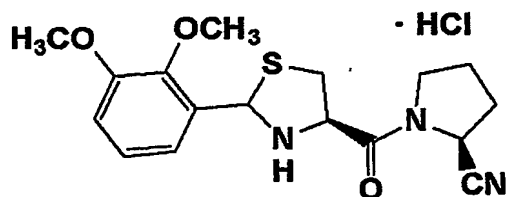
, 4.46-4.38 (m, 0.3H), 4.34-4.20 (m, 0.7H), 3.80-3.40 (m, 3H), 3.19-3.10 (m, 0.3H), 3.00-2.90 (m, 0.7H), 2.30-1.90 (m, 4H)。

【0169】

実施例 2 (14)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(2,3-ジメトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化 87】



【0170】

TLC: Rf 0.35 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

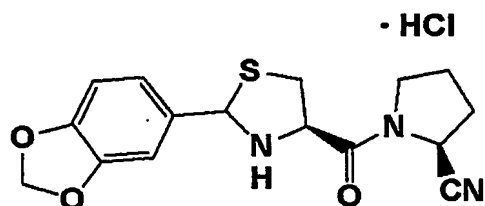
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (d, J = 7.8Hz, 0.2H), 7.13-6.92 (m, 2.8H), 6.35 (s, 0.2H), 5.94 (s, 0.8H), 5.13 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 7.2, 3.9Hz, 0.8H), 4.56 (m, 0.2H), 4.08 (s, 3H), 3.97-3.53 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.34-2.14 (m, 4H)。

【0171】

実施例 2 (15)

(2S)-1-[(4S)-2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化 88】



【0172】

TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.29-7.20 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.8, 2.7Hz, 1H), 6.0

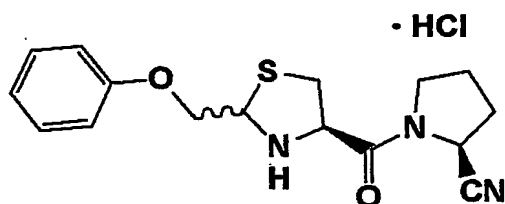
3 (s, 2H), 5.95 (s, 0.6H), 5.87 (s, 0.4H), 4.99 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 12.3, 7.8Hz, 0.6H), 3.82 (dd, J = 12.0, 7.8Hz, 0.4H), 3.74 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 12.0, 6.3Hz, 0.4H), 3.40 (dd, J = 12.3, 7.5Hz, 0.6H), 2.42-2.12 (m, 4H)。

【0173】

実施例 2 (16)

(2S)-1-[(4R)-2-フェノキシメチルチアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化89】



【0174】

低極性体

TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 3 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.34-7.25 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 3H), 5.26-5.20 (m, 0.2H), 5.18-5.06 (m, 0.8H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 1H), 4.40 (bs, 2H), 4.24-4.04 (m, 2H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.32-1.95 (m, 4H)。

【0175】

高極性体

TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 3 : 1) ;

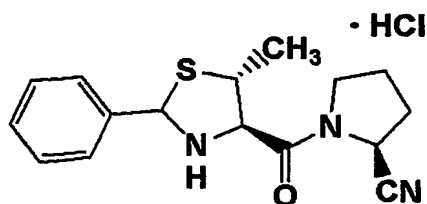
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 3H), 5.26-5.20 (m, 0.2H), 5.18-5.10 (m, 0.2H), 5.04-4.94 (m, 0.8H), 4.85-4.76 (m, 0.8H), 4.70 (bs, 2H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.43-4.06 (m, 2H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 1H), 3.07-2.87 (m, 1H), 2.30-1.95 (m, 4H)。

【0176】

実施例 2 (17)

(2S)-3-[(2RS, 4R, 5R)-5-メチル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

【化90】



【0177】

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン:メタノール=19:1);

major isomer

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.52 (d, J=6.87Hz, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.41 (d, J=4.94Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.64 (m, 2H);

minor isomer

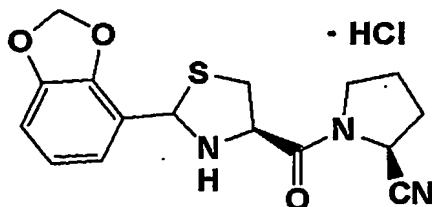
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.49 (d, J=6.87Hz, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.28 (d, J=5.49Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.64 (m, 2H).

【0178】

実施例2(18)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化91】



【0179】

TLC: R<sub>f</sub> 0.29 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2);



major isomer: NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.19 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.42 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 3.70 (m, 2H), 3.57 (dd,  $J = 10.4, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.25 (dd,  $J = 10.4, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 2.14 (m, 4H);

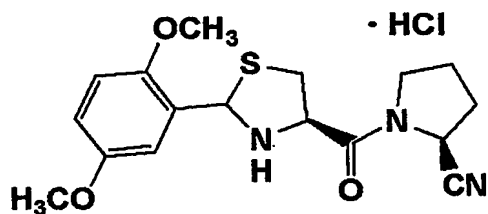
minor isomer: NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.09 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.14 (m, 4H)。

【0180】

## 実施例 2 (19)

(2S) - 1 - [ (2RS, 4R) - 2 - (2, 5-ジメトキシフェニル) チアゾリジン-4-イルカルボニル ] ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化92】



【0181】

TLC: Rf 0.22 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2);

major isomer

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.93 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.24 (m, 4H);

minor isomer

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.48 (dd,  $J = 8.1, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.24 (m, 4H)。

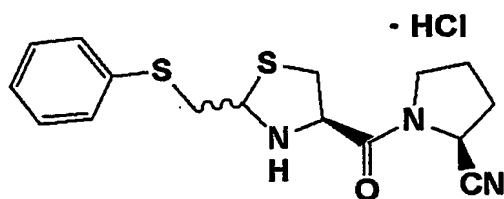
【0182】

## 実施例 2 (20)

(2S) - 1 - [ (4R) - 2 - フェニルチオメチルチアゾリジン-4-イルカ

ルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化93】



【0183】

低極性体

TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 3:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.44-7.28 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 1H), 5.22-5.15 (m, 0.2H), 4.86-4.64 (m, 1.8H), 4.55-4.36 (m, 1H), 3.91 (bs, 2H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.56-3.16 (m, 3H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.29-1.95 (m, 4H)。

【0184】

高極性体

TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 3:1);

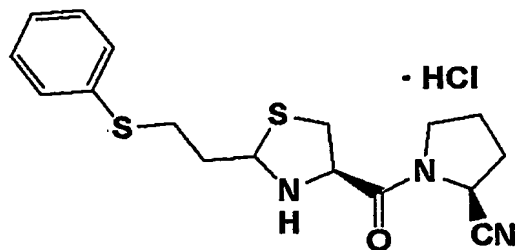
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.45-7.30 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.23-5.15 (m, 0.2H), 4.87-4.65 (m, 1.8H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.20 (bs, 2H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.58-3.17 (m, 3H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.28-1.95 (m, 4H)。

【0185】

実施例2(21)

(2S)-1-[(2RS,4R)-2-(2-フェニルチオエチル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化94】



【0186】

TLC : Rf 0.37 and 0.27 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 1) ;

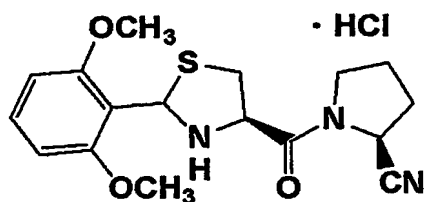
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.38-7.29 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 1H), 5.23-5.16 (m, 0.2H), 4.97-4.87 (m, 0.8H), 4.85-4.50 (m, 2H), 3.87 (bs, 2H), 3.76-3.50 (m, 3H), 3.14-2.95 (m, 3H), 2.38-1.95 (m, 6H)。

【0187】

## 実施例 2 (22)

(2S) - 1 - [ (2RS, 4R) - 2 - (2, 6-ジメトキシフェニル) チアゾリジン-4-イルカルボニル ] ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化95】



【0188】

TLC : Rf 0.15 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

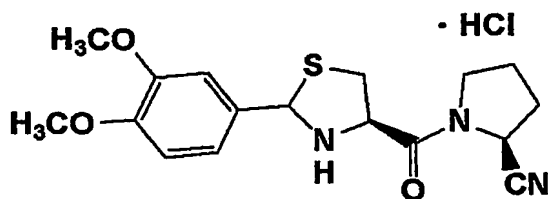
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.33 (br.s, 1H), 7.36 (t, J = 8.5Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.5Hz, 2H), 6.44 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.79 (t, J = 5.2Hz, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.96 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.37 (dd, J = 11.7, 6.5Hz, 1H), 2.31 (m, 4H)。

【0189】

## 実施例 2 (23)

(2S) - 1 - [ (2RS, 4R) - 2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) チアゾリジン-4-イルカルボニル ] ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化96】



【0190】

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

major isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.26 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.20 (m, 4H) ;

minor isomer

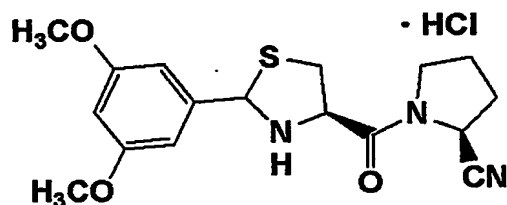
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.53 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.1Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.20 (m, 4H)。

【0191】

実施例 2 (24)

(2S) - 1 - [ (2RS, 4R) - 2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

【化 9 7】



【0192】

TLC : Rf 0.29 (N - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

major isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.88 (d, J = 2.2Hz, 2H), 6.54 (t, J = 2.2Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.24 (m, 4H) ;

minor isomer

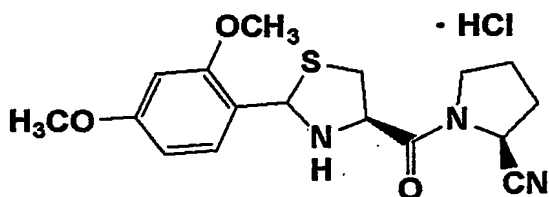
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.01 (d, J = 2.2Hz, 2H), 6.46 (t, J = 2.2Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.24 (m, 4H)。

【0193】

## 実施例 2 (25)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(2,4-ジメトキシフェニル)チアゾリン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化98】



【0194】

TLC: R<sub>f</sub> 0.24 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4) ;

major isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (m, 1H), 6.54 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.27 (m, 4H) ;

minor isomer

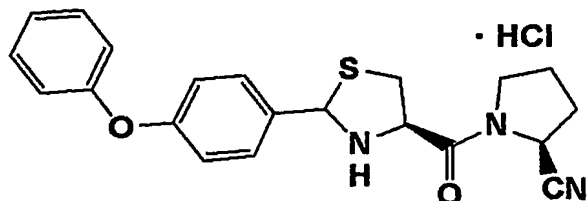
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (m, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.27 (m, 4H)。

【0195】

## 実施例 2 (26)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(4-フェノキシフェニル)チアゾリン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化99】



【0196】

TLC: R<sub>f</sub> 0.63 (酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) ;

## major isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.69 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.08-6.88 (m, 4H), 5.88 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.00-3.30 (m, 4H), 2.44-2.06 (m, 4H);

## minor isomer

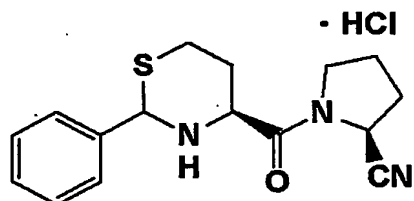
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.08-6.88 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 5.02 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (m, 1H), 4.00-3.30 (m, 4H), 2.44-2.06 (m, 4H)。

【0197】

## 実施例 2 (27)

(2S)-1-[(2RS, 4S)-2-フェニル-1, 3-チアザン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化100】



【0198】

TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (塩化メチレン:メタノール=19:1);

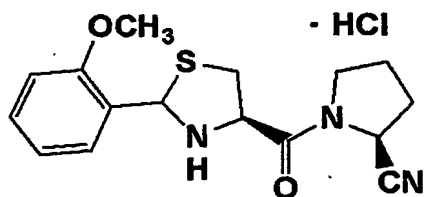
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.11 (m, 5H), 2.42 (m, 1H), 2.93 (d,  $J=13.74\text{Hz}$ , 1H), 3.40 (dd,  $J=13.74, 12.22\text{Hz}$ , 1H), 3.70 (m, 2H), 4.68 (d,  $J=11.54\text{Hz}$ , 1H), 4.79 (dd,  $J=7.28, 5.08\text{Hz}$ , 1H), 5.84 (s, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 10.18 (m, 2H)。

【0199】

## 実施例 2 (28)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(2-メトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化101】



【0200】

TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (酢酸エチル);

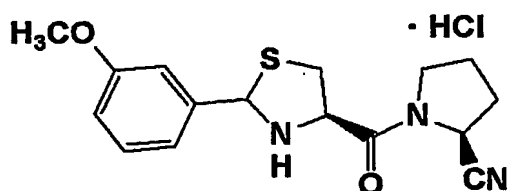
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.75-7.51 (m, 1H), 7.48-7.30 (m, 1H), 7.14-6.92 (m, 2H), 6.09 (s, 0.6H), 5.91 (s, 0.4H), 5.10 (bs, 2H), 4.88-4.45 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77-3.54 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.33-1.96 (m, 4H).

【0201】

実施例2(29)

(2S)-1-[(2RS,4R)-2-[(3-メトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化102】



【0202】

TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (酢酸エチル);

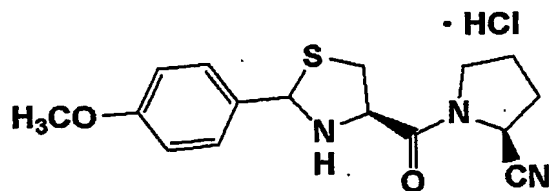
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.56-7.08 (m, 3H), 7.02-6.87 (m, 1H), 5.84 (s, 0.6H), 5.69 (s, 0.4H), 5.60 (bs, 2H), 4.86-4.50 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.46 (m, 3H), 3.35-3.18 (m, 1H), 2.33-1.96 (m, 4H).

【0203】

実施例2(30)

(2S)-1-[(2RS,4R)-2-[(4-メトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化103】



【0204】

TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル) ;

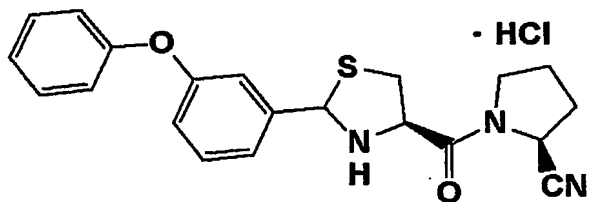
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.67-7.47 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.7Hz, 2H), 5.83 (s, 0.6H), 5.68 (s, 0.4H), 4.95 (bs, 2H), 4.90-4.20 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.46 (m, 3H), 3.36-3.16 (m, 1H), 2.33-1.96 (m, 4H)。

【0205】

実施例2 (31)

(2S)-1-[(2RS,4R)-2-(3-フェノキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化104】



【0206】

TLC: R<sub>f</sub> 0.78, 0.65 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

major isomer

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.56-7.24 (m, 5H), 7.22-6.84 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 5.00-4.80 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.56-3.30 (m, 1H), 2.42-2.02 (m, 4H) ;

minor isomer

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.56-7.24 (m, 5H), 7.22-6.84 (m, 4H), 5.84 (s, 1H), 5.00-4.80 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 3H), 3.56-3.30 (m, 1H), 2.42-2.02 (m, 4H) 。

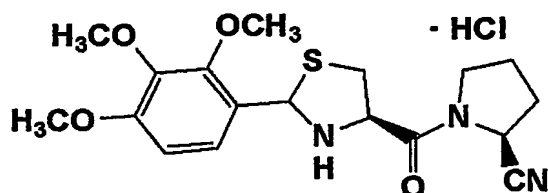


【0207】

実施例 2 (32)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化105】



【0208】

TLC: R<sub>f</sub> 0.57 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

major isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.12 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.7Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.02 (dd, J = 8.7, 5.1Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.73 (dd, J = 12.0, 8.7Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 12.0, 5.1Hz, 1H), 2.40-2.14 (m, 4H);

minor isomer

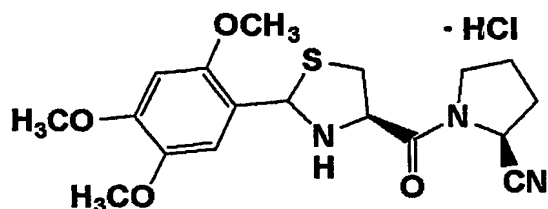
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.40-2.14 (m, 4H).

【0209】

実施例 2 (33)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化106】



【0210】

TLC: R<sub>f</sub> 0.54 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

major isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.92 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.04-3.80 (m, 10H), 3.80-3.40 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.40-2.06 (m, 4H);

minor isomer

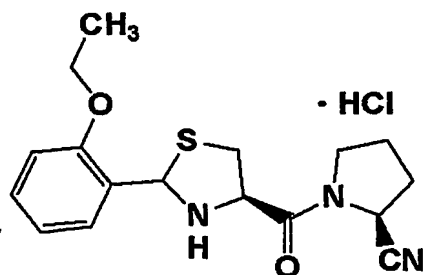
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.13 (t, J = 7.2Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.04-3.80 (m, 10H), 3.80-3.40 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.40-2.06 (m, 4H).

【0211】

実施例2(34)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(2-エトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化107】



【0212】

TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (酢酸エチル);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.65-7.51 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.7Hz, 1H), 7.02-6.90 (m, 1H), 6.09 (s, 0.6H), 5.87 (s, 0.4H), 4.88-4.80

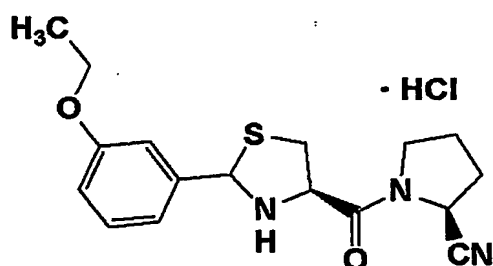
(m, 1H), 4.74-4.44 (m, 1H), 4.60 (bs, 2H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.77-3.54 (m, 3H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.32-1.97 (m, 4H), 1.37 (t, J = 6.9Hz, 3H)

【0213】

実施例 2 (35)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(3-エトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化108】



【0214】

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル);

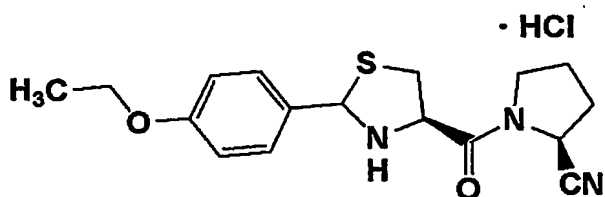
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.36-7.07 (m, 3H), 7.02-6.86 (m, 1H), 5.83 (s, 0.6H), 5.68 (s, 0.4H), 5.10 (bs, 2H), 4.85-4.50 (m, 2H), 4.12-3.96 (m, 2H), 3.80-3.46 (m, 3H), 3.35-3.10 (m, 1H), 2.32-1.98 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0215】

実施例 2 (36)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(4-エトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化109】



【0216】

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル)

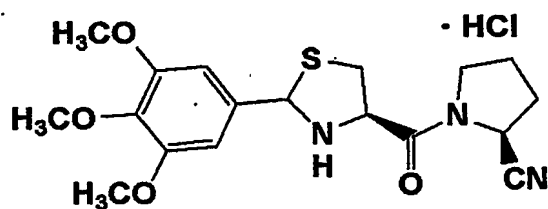
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.63-7.46 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 5.82 (s, 0.6H), 5.66 (s, 0.4H), 4.85-4.46 (m, 2H), 4.32 (bs, 2H), 4.03 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.80-3.53 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.33-1.95 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H).

【0217】

## 実施例 2 (37)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化110】



【0218】

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$

major isomer 7.00 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.69 (dd,  $J = 7.8, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 4.02-3.28 (m, 13H), 2.44-2.04 (m, 4H).

minor isomer 7.12 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.97 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.58 (dd,  $J = 7.8, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 4.02-3.28 (m, 13H), 2.44-2.04 (m, 4H).

【0219】

## 実施例 2 (38)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(4-プロポキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化 1 1 1】



【0 2 2 0】

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

major isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.65 (d, J = 8.79Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.79Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.26 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.04 (m, 3H) ;

minor isomer

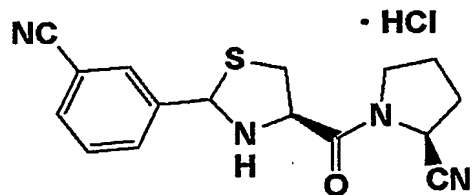
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.74 (d, J = 8.79Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.79Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.26 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.04 (m, 3H)。

【0 2 2 1】

実施例 2 (39)

(2S) - 1 - [ (2RS, 4R) - 2 - (3-シアノフェニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

【化 1 1 2】



【0 2 2 2】

TLC : R<sub>f</sub> 0.69, 0.50 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

one isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.26-7.96 (m, 2H), 7.80-7.48 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.04 (t, J = 6.3Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 7.2, 5.1Hz, 1H), 4.06-3.24 (m, 4H),

2.48-2.08 (m, 4H);

the other isomer

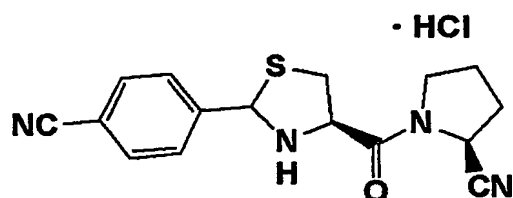
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26-7.96 (m, 2H), 7.80-7.48 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.62 (dd, J = 7.5, 4.5Hz, 1H), 4.06-3.24 (m, 4H), 2.48-2.08 (m, 4H)。

【0 2 2 3】

実施例 2 (4 0)

(2 S) - 1 - [ (2 R S, 4 R) - 2 - (4 - シアノフェニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

【化 1 1 3】



【0 2 2 4】

TLC: R<sub>f</sub> 0.67, 0.44 (酢酸エチル: メタノール = 10 : 1);

major isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98-7.86 (m, 2H), 7.80-7.64 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.01 (t, J = 6.6Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 7.8, 5.1Hz, 1H), 4.06-3.24 (m, 4H), 2.50-2.06 (m, 4H);

minor isomer

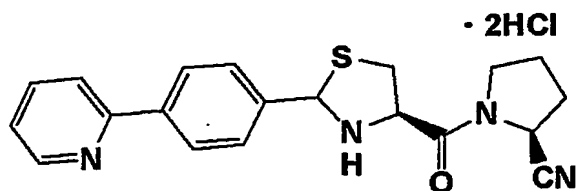
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98-7.86 (m, 2H), 7.80-7.64 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 8.1, 5.1Hz, 1H), 4.06-3.24 (m, 4H), 2.50-2.06 (m, 4H)。

【0 2 2 5】

実施例 2 (4 1)

(2 S) - 1 - [ (2 R S, 4 R) - 2 - [4 - (ピロリジン - 2 - イル) フェニル] チアゾリジン - 4 - イルカルボニル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・二塩酸塩

【化114】



【0226】

TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム:メタノール=10:1);

major isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.88 (m, 1H), 8.36-7.96 (m, 4H), 7.82-7.60 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.82-3.58 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.42-2.10 (m, 4H);

minor isomer

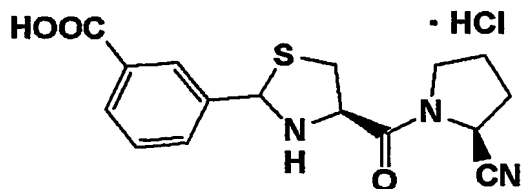
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.88 (m, 1H), 8.36-7.96 (m, 4H), 7.82-7.60 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.82-3.58 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.42-2.10 (m, 4H)。

【0227】

実施例2 (42)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(3-カルボキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化115】



【0228】

TLC: R<sub>f</sub> 0.21 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

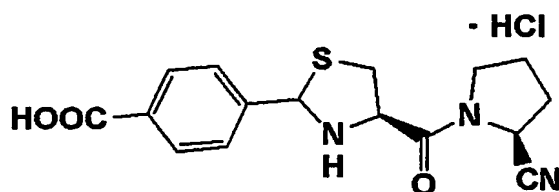
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.30-8.10 (m, 1H), 8.00-7.76 (m, 2H), 7.60-7.46 (m, 1H), 5.93 (s, 0.5H), 5.78 (s, 0.5H), 5.50 (bs, 3H), 4.86-4.25 (m, 2H), 3.80-3.40 (m, 3H), 3.32-3.14 (m, 1H), 2.32-1.96 (m, 4H)。

【0229】

## 実施例 2 (43)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(4-カルボキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化116】



【0230】

TLC: Rf 0.20 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

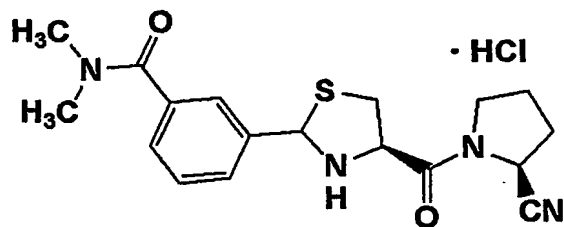
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.00-7.85 (m, 2H), 7.80-7.60 (m, 2H), 6.00 (bs, 3H), 5.92 (s, 0.6H), 5.75 (s, 0.4H), 4.86-4.24 (m, 2H), 3.80-3.40 (m, 3H), 3.26-3.10 (m, 1H), 2.32-1.96 (m, 4H).

【0231】

## 実施例 2 (44)

(2S)-1-[(2RS, 4S)-2-(3-ジメチルアミノカルボニルフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化117】



【0232】

TLC: Rf 0.35 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.70-7.55 (m, 2H), 7.52-7.30 (m, 2H), 5.89 (s, 0.5H), 5.73 (s, 0.5H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.75-4.44 (m, 1H), 3.83 (bs, 2H), 3.76-3.40 (m, 3H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.31-1



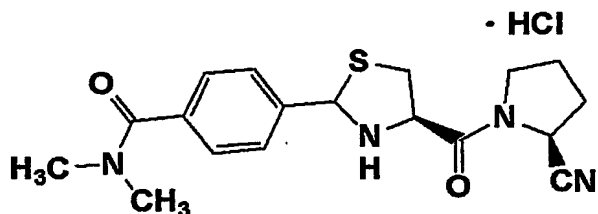
.98 (m, 4H)。

【0233】

実施例 2 (45)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(4-ジメチルアミノカルボニルフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-イルカルボニトリル・塩酸塩

【化118】



【0234】

TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン: メタノール = 10:1) ;

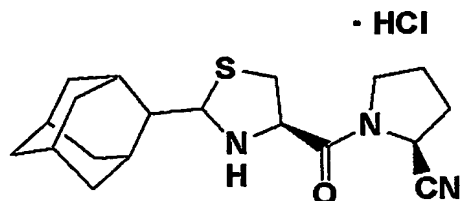
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.71-7.55 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 2H), 5.89 (s, 0.6H), 5.72 (s, 0.4H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.74-4.44 (m, 1H), 4.26 (bs, 2H), 3.78-3.46 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.30-1.98 (m, 4H)。

【0235】

実施例 2 (46)

(2S)-1-[(2RS, 4R)-2-(2-アダマンチル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-イルカルボニトリル・塩酸塩

【化119】



【0236】

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54 (br, 1H), 5.25-5.14 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.64-

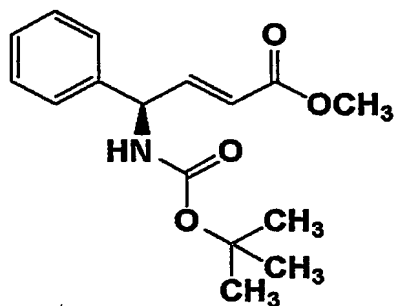
3.51 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 6H), 1.98 (m, 8H), 1.80 (m, 2H)。

【0237】

参考例4

(2E, 4R)-4-[t-ブトキシカルボニルアミノ]-4-フェニル-2-ブテン酸メチル

【化120】



(2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルエタノール) (14.1 g) およびデスーマーティン試薬 (1, 1, 1-トリアセトキシ)-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードオキサール-3 (1H)-オン (25.3 g) のジクロロメタン (200 ml) 溶液を室温で1時間攪拌した。混合物に(メトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホランを加え、さらに1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣にトルエンを加えたあとろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (14.7 g) を得た。

【0238】

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1)；

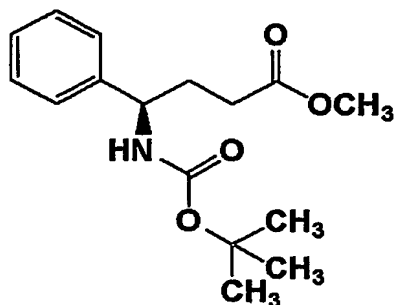
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 4.94 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.00 (dd, J=15.66, 1.65Hz, 1H), 7.07 (dd, J=15.66, 5.22Hz, 1H), 7.32 (m, 5H)。

【0239】

参考例5

(4R)-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン酸メチル

【化121】



参考例4で製造した化合物(14.7g)のエタノール(250ml)溶液に、10%パラジウム炭素(1.5g)を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応混合物をろ過後、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(11.05g)を得た。

【0240】

TLC: R<sub>f</sub> 0.48 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1);

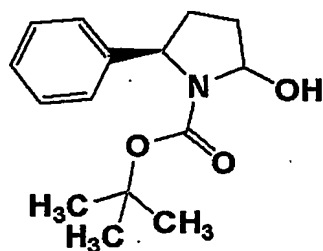
NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (s, 9H), 2.08 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 7.30 (m, 5H)。

【0241】

参考例6

(2RS, 5R)-2-ヒドロキシ-5-フェニルピロリジン-1-カルボン酸-*t*-ブチル

【化122】



参考例5で製造した化合物(5.19g)のトルエン(100mL)溶液に、-70℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(1.01Nトルエン溶液; 17.

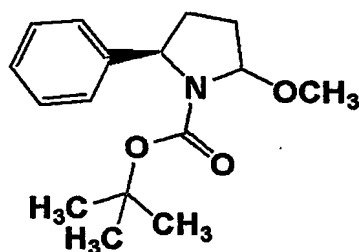
5 mL) をゆっくり加え、混合物を2時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温に昇温した。溶液をろ過し、ろ液をトルエンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣は精製することなく次の反応に用いた。

【0242】

参考例7

(2RS, 5R) - 2 - メトキシ - 5 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 - t - ブチル

【化123】



参考例6で製造した化合物の粗生成物のメタノール(80 mL)溶液に、p - トルエンスルホン酸1水和物(168 mg)を加え、混合物を40分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、濃縮し、酢酸エチルと水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(2.56 g)を得た。

【0243】

TLC : R<sub>f</sub> 0.59および0.50 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

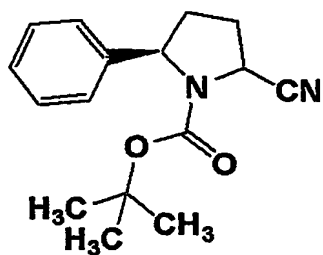
NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.30 (m, 9H), 2.05 (m, 4H), 3.51 (m, 3H), 4.63 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 7.21 (m, 5H)。

【0244】

参考例8

(2RS, 5R) - 2 - シアノ - 5 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 - t - ブチル

## 【化 1 2 4】



参考例 7 で製造した化合物 (2.56 g) およびトリメチルシリルシアニド (1.83 g) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で三フッ化ホウ素エーテル錯体 (2.62 g) を滴下し、混合物を 15 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温に昇温した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.42 g) を得た。

## 【0 2 4 5】

major isomer :

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 ( $n$ -ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.05-1.60 (m, 9H), 1.95-2.70 (m, 4H), 4.60-5.20 (m, 2H), 7.29 (m, 5H)。

minor isomer :

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 ( $n$ -ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) ;

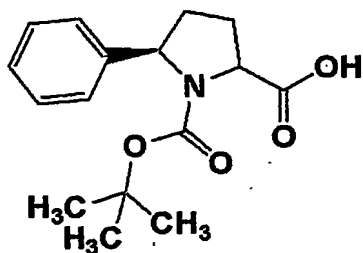
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.43 (m, 9H), 2.24 (m, 4H), 4.91 (m, 2H), 7.22 (m, 5H)。

## 【0 2 4 6】

参考例 9

(2RS, 5R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 5-フェニルピロリジン  
- 2-カルボン酸

## 【化 125】



参考例 8 で製造した化合物 (1.59 g) のメタノール (50 ml) 溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、混合物を 75℃ で 3 時間、室温で一晩、さらに 75℃ で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を水で抽出した。水層に酢酸エチルを加え攪拌しながら、2 N 塩酸を加えて pH 1 にした。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.42 g) を得た。

## 【0247】

TLC: R<sub>f</sub> 0.24 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (m, 9H), 1.80-2.60 (m, 4H), 4.50-4.90 (m, 2H), 7.29 (m, 5H)。

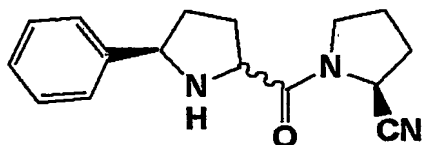
## 【0248】

## 実施例 3

(2S)-1-[(5R)-5-フェニルピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

## 【化 126】

・HCl



参考例 9 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

## 【0249】

高極性体

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.80-2.80 (m, 8H), 3.50-3.80 (m, 2H), 4.60-5.00 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.61 (m, 2H)。

低極性体

TLC: Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00-2.60 (m, 8H), 3.30-4.00 (m, 2H), 4.70-5.20 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.58 (m, 2H)。

【0250】

実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (5)

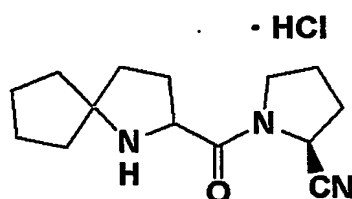
相当する化合物を用いて参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 6 → 参考例 7 → 参考例 8 → 参考例 9 → 実施例 3 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0251】

実施例 3 (1)

(2S) - 1 - [ (2RS) - 1 - アザスピロ [4.4] ノナン - 2 - イルカルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

【化127】



【0252】

TLC: Rf 0.24, 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.90-4.50 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 10H), 1.90-1.50 (m, 6H)。

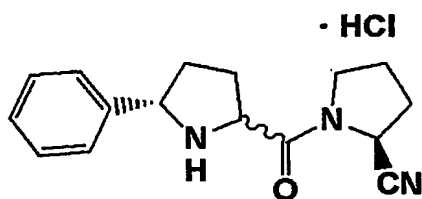
【0253】

実施例 3 (2)

(2S) - 1 - [ (5S) - 5 - フェニルピロリジン - 2 - イルカルボニル ] ピ

ロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化128】



【0254】

TLC: R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

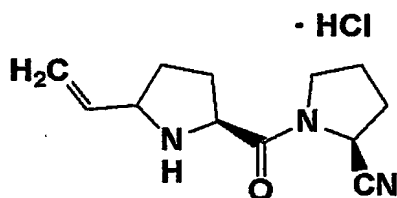
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00-2.80 (m, 8H), 3.30-3.70 (m, 2H), 4.70-5.00 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.58 (m, 2H)。

【0255】

実施例3 (3)

(2S)-1-[(2S,5R)-5-ビニルピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化129】



【0256】

TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.40-5.95 (m, 1H), 5.70-5.46 (m, 2H), 5.01-4.88 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.42-4.14 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 1H), 2.70-1.80 (m, 10H)。

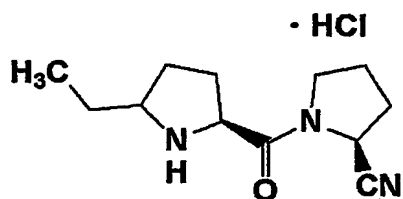
【0257】

実施例3 (4)

(2S)-1-[(2S,5R)-5-エチルピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩



【化130】



【0258】

TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

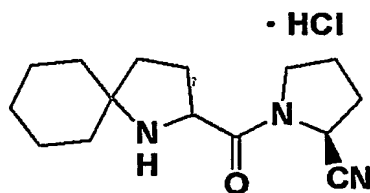
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (bs, 2H), 5.07-4.92 (m, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 3.84-3.47 (m, 3H), 2.68-1.65 (m, 10H), 1.16-1.06 (m, 3H)。

【0259】

実施例3 (5)

(2S)-1-((1S)-1-アザスピロ[4.5]デカン-2-イルカルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化131】



【0260】

TLC: R<sub>f</sub> 0.52, 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

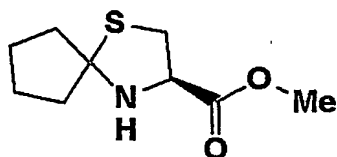
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.50-2.80 (m, 18H), 3.40-3.80 (m, 2H), 4.70-5.20 (m, 2H), 7.08 (m, 1H)。

【0261】

参考例10

(3R)-1-チア-4-アザスピロ[4.4]ノナン-3-カルボン酸メチル

【化132】



L-システイン・メチルエステル・塩酸塩 (3.00 g) のエタノール (20 ml) 溶液にシクロペンタノン (1.70 ml) を加え、混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.01 g) を得た。

【0262】

TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) ;

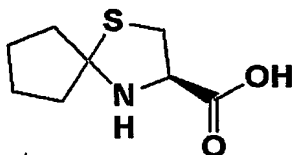
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.95 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 10.2, 6.9Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 10.2, 9.3Hz, 1H), 2.51 (br s, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.02-1.73 (m, 7H)。

【0263】

参考例 11

(3R)-1-チア-4-アザスピロ[4.4]ノナン-3-カルボン酸

【化133】



参考例 10 で製造した化合物 (2.01 g) のメタノール (20 mL) 溶液に、0℃ で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸 (15 ml) を加えた後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物 (2.74 g) を得た。粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

【0264】

TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

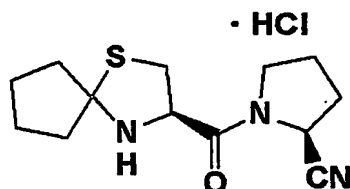
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.81 (dd, J = 8.7, 6.9Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 10.2, 6.9Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 10.2, 9.0Hz, 1H), 2.02-1.55 (m, 8H)。

【0265】

実施例 4

(2S)-1-[(3R)-1-チア-4-アザスピロ[4.4]ノナン-3-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化134】



前記参考例11で製造した化合物を用いて、参考例1で示される方法と同様に操作して（必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換して）、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0266】

TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (トルエン: 酢酸エチル = 1:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.81 (dd, J = 8.1, 4.8Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 9.0, 8.1Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 9.6, 6.9, 6.9Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.4, 8.1Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 9.6, 6.9, 6.9Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.4, 9.0Hz, 1H), 2.45-1.95 (m, 8H), 1.87-1.55 (m, 4H)。

【0267】

実施例4(1)～実施例4(14)

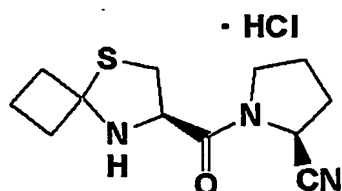
相当する化合物を用いて、参考例10→参考例11→実施例4で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0268】

実施例4(1)

(2S)-1-[(3R)-1-チア-4-アザスピロ[4.3]オクタン-3-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化135】



【0269】

TLC: Rf 0.20 (トルエン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

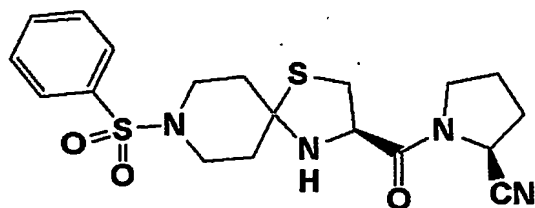
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.81 (dd,  $J = 7.8, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (dd,  $J = 9.0, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (ddd,  $J = 9.9, 6.6, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.10 (dd,  $J = 11.1, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.43-1.77 (m, 8H)。

【0270】

実施例4 (2)

(2S)-1-[(3R)-1-チア-4, 8-ジアザ-8-ベンゼンスルホニルスピロ[4.5]デカン-3-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル

【化136】



【0271】

TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン: アセトン = 3 : 2) ;

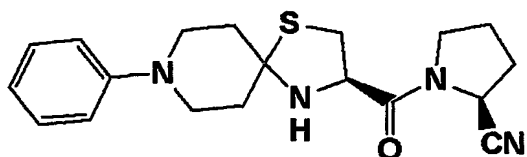
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.78-7.74 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 3H), 4.78-4.74 (m, 1H), 3.94 (ddd,  $J = 12.3, 9.9, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.22 (dd,  $J = 10.5, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.92 (dd,  $J = 10.5, 9.9\text{Hz}$ , 1H), 2.66 (d,  $J = 12.3\text{Hz}$ , 1H), 2.36-2.00 (m, 6H), 1.93 (m, 2H)。

【0272】

実施例4 (3)

(2S)-1-[(3R)-1-チア-4, 8-ジアザ-8-フェニルスピロ[4.5]デカン-3-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル

【化 137】



【0273】

TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム:メタノール=9:1);

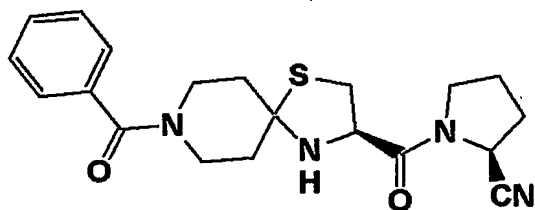
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.26 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.1Hz, 2H), 6.85 (t, J = 7.2Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 9.6, 6.0Hz, 1H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 10.5, 6.0Hz, 1H), 3.14-2.98 (m, 3H), 2.37-2.09 (m, 6H), 2.05-1.98 (m, 2H).

【0274】

実施例 4 (4)

(2S)-1-[ (3R)-1-チア-4, 8-ジアザ-8-ベンゾイルスピロ [4.5] デカン-3-イルカルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル

【化 138】



【0275】

TLC: R<sub>f</sub> 0.15 (n-ヘキサン:アセトン=3:2);

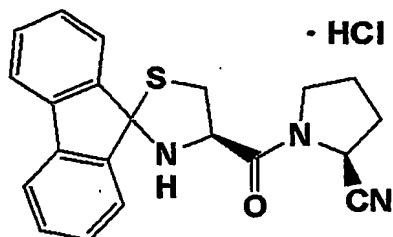
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.32 (m, 5H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.30-3.90 (m, 2H), 3.80-3.20 (m, 6H), 3.03 (m, 1H), 2.81 (brs, 1H), 2.40-1.70 (m, 8H).

【0276】

実施例 4 (5)

(2S)-1-[ (4R) スピロ [1, 3-チアゾリジン-2, 9'-フルオレン] -4-イルカルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル

【化139】



【0277】

TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2);

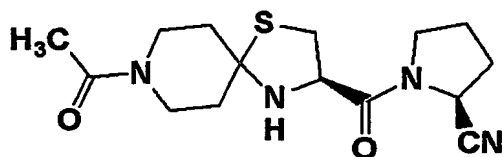
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.81-7.69 (m, 4H), 7.46-7.29 (m, 4H), 4.82 (t, J = 5.5Hz, 1H), 4.73 (t, J = 7.5Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 10.5, 6.9Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.45 (t, J = 9.6Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H).

【0278】

実施例4(6)

(2S)-1-[(3R)-1-チア-4,8-ジアザ-8-アセチルスピロ[4.5]デカン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル

【化140】



【0279】

TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン: メタノール = 19:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.83-4.79 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 3H), 3.45-3.20 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.77 (d, J = 12.6Hz, 1H), 2.40-1.70 (m, 8H), 2.10 (s, 3H).

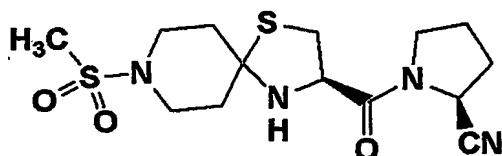
【0280】

実施例4(7)

(2S)-1-[(3R)-1-チア-4,8-ジアザ-8-メタンスルホニルスピロ[4.5]デカン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル

ル

【化 141】



【0281】

TLC: Rf 0.16 (塩化メチレン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

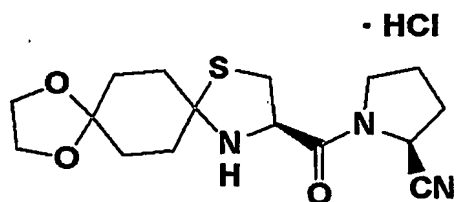
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.83-4.79 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.80-3.48 (m, 4H), 3.29 (dd, J = 10.5, 6.3Hz, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.01 (dd, J = 10.5, 9.6Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 8H)。

【0282】

実施例 4 (8)

(2S)-1-[(3R)-4-アザ-9, 12-ジオキサー-1-チアジスピロ [4. 2. 4. 2] テトラデカン-3-イルカルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化 142】



【0283】

TLC: Rf 0.45 (酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) ;

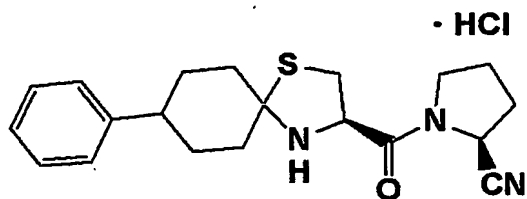
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.79 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 9.6, 6.0Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.25 (dd, J = 10.5Hz, 6.0Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 10.5, 9.6Hz, 1H), 2.40-1.66 (m, 12H)。

【0284】

実施例 4 (9)

(2S)-1-[(3R)-4-アザ-1-チア-8-フェニルスピロ [4. 5] デカン-3-イルカルボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化143】



【0285】

TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

major isomer

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-7.12 (m, 5H), 5.16 (t, J = 6.9Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 8.1, 6.6Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 12.0, 8.1Hz, 1H), 3.70-3.52 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 12.0, 6.6Hz, 1H), 2.80-1.92 (m, 11H), 1.74 (m, 2H).

minor isomer

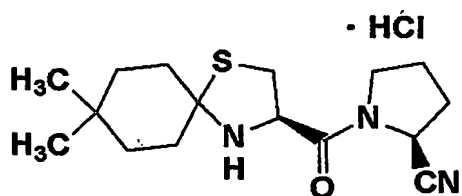
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-7.12 (m, 5H), 5.02 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.70-3.52 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.80-1.92 (m, 11H), 1.74 (m, 2H).

【0286】

実施例4 (10)

(2S)-1-[(3R)-4-アザ-8,8-ジメチル-1-チアスピロ[4.5]デカン-3-イルカルボニル]ピロリジン-2-イルカルボニトリル・塩酸塩

【化144】



【0287】

TLC: R<sub>f</sub> 0.63 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.22-5.08 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 12.0, 6.9Hz, 1H), 2.68-1.98 (m, 8H), 1.66-1.34 (m, 4H), 1.0



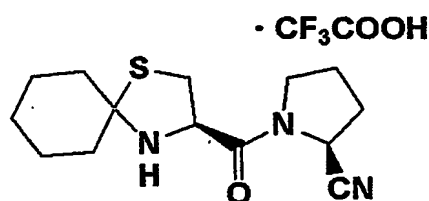
2 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

【0288】

実施例4 (11)

(2S)-1-[(3S)-1-チア-4-アザスピロ[4.5]デカン-3-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩

【化145】



【0289】

TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (酢酸エチル)

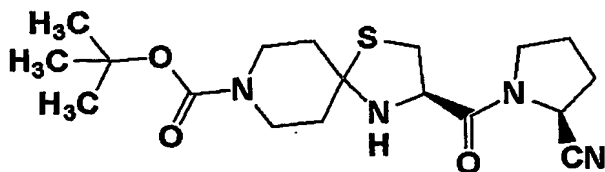
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.18-5.11 (m, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.70 (bs, 2H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.40-1.20 (m, 14H)。

【0290】

実施例4 (12)

(2S)-1-[(3R)-8-tert-ブトキシカルボニル-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル

【化146】



【0291】

TLC: R<sub>f</sub> 0.17 (n-ヘキサン: アセトン = 3:1) ;

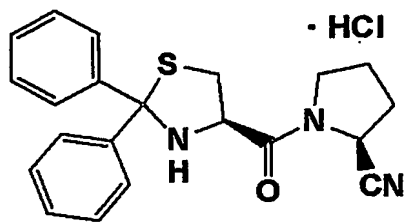
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.81 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.87-3.65 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 10.2, 6.0Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 10.2, 10.2Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.40-2.10 (m, 4H), 2.08-1.70 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

【0292】

実施例4 (13)

(2R)-1-[(4R)-2,2-ジフェニルチアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化147】



【0293】

TLC: Rf 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

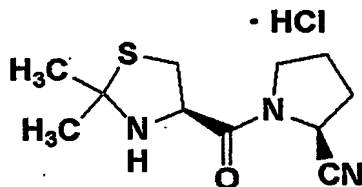
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71-7.68 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 6H), 4.83 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 4H)。

【0294】

実施例4 (14)

(2S)-1-[(4R)-2,2-ジメチルチアゾリジン-4-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化148】



【0295】

TLC: Rf 0.65 (クロロホルム:メタノール=9:1);

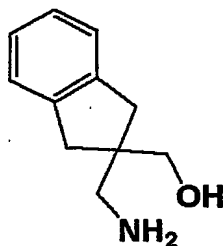
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.74 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 3.24 (dd, J=11.26, 9.34Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.73 (dd, J=11.26, 7.97Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.81 (dd, J=7.97, 5.22Hz, 1H), 4.89 (t, J=8.38Hz, 1H)。

【0296】

## 参考例 12

(2-アミノメチルーインダン-2-イル) メタノール

【化149】



水素化アルミニウムリチウム (1.71 g) のジエチルエーテル (50 ml) 懸濁液に 2-シアノインダン-2-カルボン酸エチル (6.02 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、混合物を 3 時間還流した。反応混合物を 0℃ に冷却し、水 (1.7 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 ml) および水 (5.1 ml) を滴下し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物 (4.45 g) を得た。得られた粗生成物はこれ以上の精製することなく次の反応に用いた。

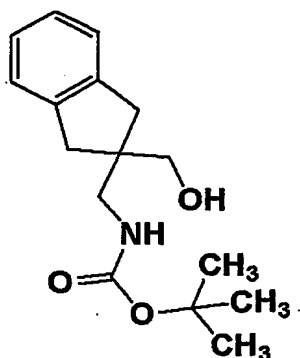
TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 17:2:1)。

【0297】

## 参考例 13

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルーインダン-2-イルメタノール

【化150】



参考例 1 2 で製造した化合物 (4.45 g) の 1, 4 - ジオキサン (40 ml) 懸濁液にジ-*t*-ブチルジカルボナート (5.49 g) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣を *t*-ブチルメチルエーテルで再結晶し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.63 g) を得た。

【0298】

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

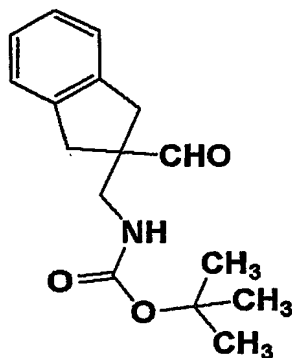
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (s, 9H), 2.67 (d, J=16.21Hz, 2H), 2.83 (d, J=16.21Hz, 2H), 3.23 (d, J=6.87Hz, 2H), 3.44 (d, J=7.42Hz, 2H), 4.03 (t, J=7.28Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 7.15 (m, 4H)。

【0299】

参考例 1 4

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルインダン-2-イルカルバルデヒド

【化151】



参考例 1 3 で製造した化合物 (4.60 g) のジメチルスルホキシド (80 ml) 溶液にトリエチルアミン (14 ml) を加えたあと三酸化硫黄ピリジン錯体 (7.93 g) を少しずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1 → 7 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.21 g) を得た。

【0300】

TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

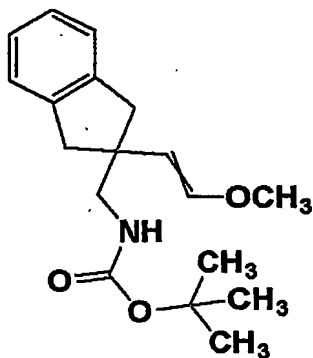
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (s, 9H), 2.93 (d, J=16.21Hz, 2H), 3.27 (d, J=16.21Hz, 2H), 3.44 (d, J=6.59Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 9.63 (s, 1H)。

【0301】

参考例 15

[2-(2-メトキシビニル) インダン-2-イル] メチルカルバミン酸-*t*-ブチル (E/Z 混合物)

【化152】



塩化(メトキシメチル)トリフェニルボスホニウム(26.2g)のテトラヒドロフラン(75ml)懸濁液に0℃でカリウム-*t*-ブトキシド(8.57g)の*t*-ブチルアルコール(95ml)溶液を滴下し、混合物を1時間攪拌した。さらに参考例14で製造した化合物(4.20g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下し、混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物に水(50ml)を加え、酢酸エチル(200ml)で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル = 19 : 1 → 9 : 1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物(3.87g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.17 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1)。

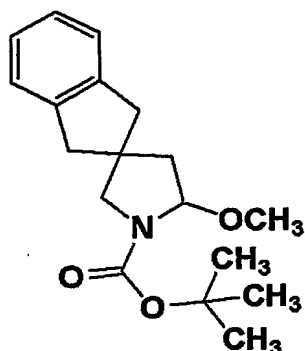
【0302】

参考例 16

(2'-RS)-2'-メトキシスピロ[インダン-2, 4'-ピロリジン]-1

ーカルボン酸ーｔーブチル

【化153】



参考例15で製造した化合物(3.87g)のメタノール(16ml)および水(2ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸1水和物(300mg)を加え、混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加え、濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をｔーブチルメチルエーテルより再結晶し、以下の物性値を有する標題化合物(2.84g)を得た。

【0303】

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

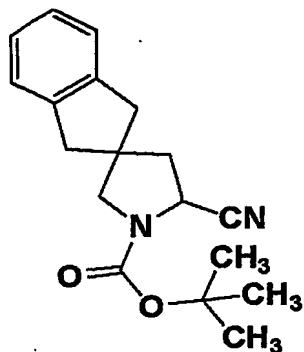
NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 and 1.49 (s, 9H), 2.01 (dd, J=13.19, 2.20Hz, 1H), 2.06 (dd, J=13.19, 5.10Hz, 1H), 2.80-3.50 (m, 9H), 5.11 and 5.22 (s, 1H), 7.16 (m, 4H)。

【0304】

参考例17

(2' RS)-2'-シアノスピロ[インダン-2, 4'-ピロリジン]-1'-  
ーカルボン酸ーｔーブチル

## 【化154】



参考例16で製造した化合物(3.47g)のジクロロメタン(30ml)溶液に $-78^{\circ}\text{C}$ でシアノトリメチルシラン(3.4ml)および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(3.2ml)を順次滴下し、混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で90分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1→トルエン:酢酸エチル=9:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(2.97g)を得た。

## 【0305】

TLC:  $R_f$  0.30 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

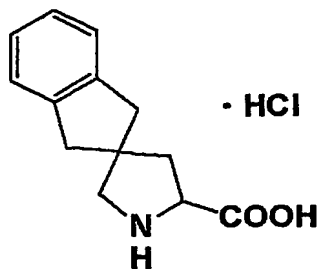
NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 and 1.54 (s, 9H), 2.36 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.18 (s, 4H)。

## 【0306】

参考例18

(2' RS) - スピロ [インダン-2, 4' - ピロリジン] - 2' - カルボン酸  
・塩酸塩

## 【化155】



参考例17で製造した化合物(2.96g)の濃塩酸(25ml)懸濁液を1

5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣にエタノールを加え、濃縮した。残渣にさらにエタノールを加え、ろ過した。ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(2.80g)を得た。

【0307】

TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム:メタノール:水=65:35:8);

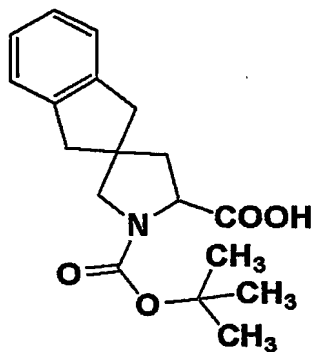
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.10 (dd, J=12.91, 8.52Hz, 1H), 2.35 (dd, J=12.91, 8.52Hz, 1H), 2.85-3.07 (m, 4H), 3.18 (d, J=11.54Hz, 1H), 3.24 (d, J=11.54Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.52Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 4H), 8.89 (s, 1H), 10.68 (s, 1H)。

【0308】

参考例19

(2' RS) - 1' - (t-ブトキシカルボニル) - スピロ [インダン-2, 4'-ピロリジン] - 2' - カルボン酸

【化156】



参考例18で製造した化合物(2.80g)を1,4-ジオキサン(20ml)および1M水酸化ナトリウム水溶液(20ml)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート(2.18g)の1,4-ジオキサン(5ml)溶液を加え、混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物に5%硫酸水素カリウム水溶液を加えpH2とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後濃縮した。残渣をtert-ブチルメチルエーテルより再結晶し、以下の物性値を有する標題化合物(2.75g)を得た。

【0309】

TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン:メタノール=9:1);



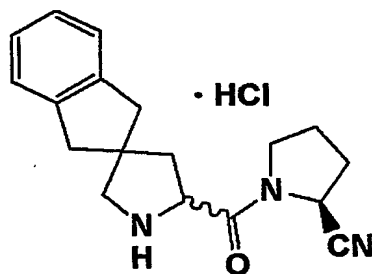
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.47 (s, 9H), 2.05-2.55 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.30-3.63 (m, 2H), 4.30-4.50 (m, 1H), 7.18 (m, 4H)。

【 0 3 1 0 】

実施例 5

(2S)-1-[スピロ[インダン-2, 4'-ピロリジン]-2'-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化 1 5 7】



参考例 17 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、それぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分割を行なって、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【 0 3 1 1 】

高極性体

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.97 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 8.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)。

低極性体

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.97 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 8.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)。

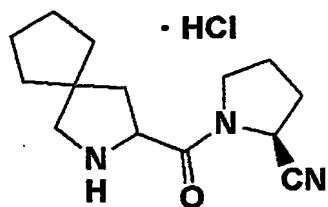
【 0 3 1 2 】

実施例 5 (1)

(2S)-1-[(3RS)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-3-イルカル

ボニル] ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化158】



相当する化合物を用いて、参考例12→参考例13→参考例14→参考例15→参考例16→参考例17→参考例18→参考例19→実施例5で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0313】

TLC: R<sub>f</sub> 0.32 and 0.23 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

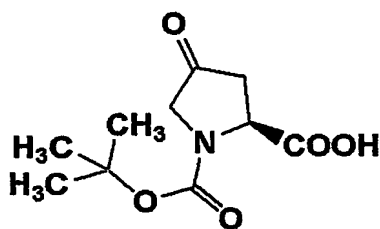
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.50-2.50 (m, 14H), 3.30-4.30 (m, 4H), 4.70-5.43 (m, 2H)。

【0314】

参考例20

(2S)-1-(t-ブトキシカルボニル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸

【化159】



N-t-ブトキシカルボニルヒドロキシプロリン (22.3 g) を用いて参考例14で示される方法と同様の操作により以下の物性値を有する標題化合物 (11.9 g) を得た。

【0315】

TLC: R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム: メタノール: 酢酸エチル=17:2:1)

;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.50 (m, 9H), 2.82 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.78 (m, 1H)

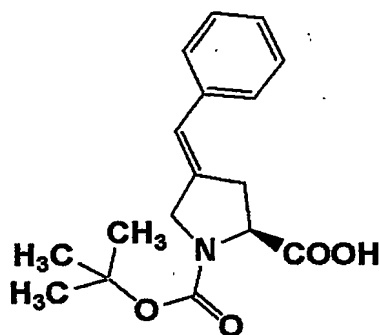
, 7.63 (m, 1H)。

【0316】

参考例 21

(2S, 4E)-4-ベンジリデン-N-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸

【化160】



水素化ナトリウム (1.15 g) のジメチルスルホキシド (30 mL) 懸濁液にベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド (11.7 g) のジメチルスルホキシド (30 mL) 溶液を加え、混合物を 70℃ で攪拌した。溶液が均一になったところで室温まで冷やし、参考例 20 で製造した化合物 (2.29 g) のジメチルスルホキシド (10 mL) 溶液を滴下し、混合物を 70℃ で 3 時間、室温で終夜それぞれ攪拌した。反応混合物を炭酸水素カリウム (2 g) の氷水溶液に滴下し、ジエチルエーテルにて洗浄後、水層を 1 N 塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残渣を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、水層を 1 N 塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、ジシクロヘキシルアミンを加えた。生成した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄後乾燥した。得られた固体に 1 N 塩酸と酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.20 g) を得た。

【0317】

TLC: R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (m, 9H), 3.13 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.56 (m, 1H)

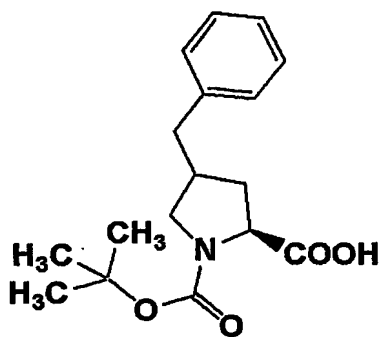
, 6.44 (m, 1H), 7.28 (m, 5H)。

【0318】

参考例 22

(2S, 4RS) - 4 - ベンジル - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン  
- 2 - カルボン酸

【化161】



参考例 21 で製造した化合物を用いて、参考例 5 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0319】

TLC: R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

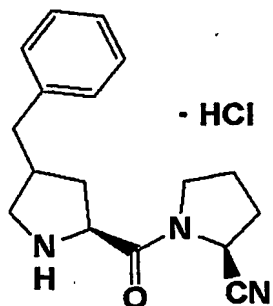
NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44 (m, J=19.50Hz, 9H), 1.77 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 7.22 (m, 5H)。

【0320】

実施例 6

(2S) - 1 - [(2S, 4RS) - 4 - ベンジルピロリジン - 2 - イルカルボニル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

【化162】



参考例 2 2 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0 3 2 1】

T L C : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

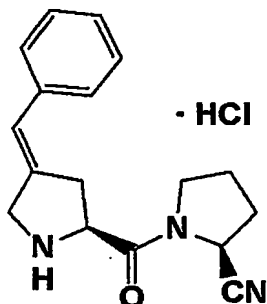
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.60 (m, 1H), 2.19 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 4.59 (m, 2H), 7.27 (m, 5H)。

【0 3 2 2】

#### 実施例 7

(2 S) - 1 - [ (2 S, 4 E) - 4 - ベンジリデンピロリジン - 2 - イルカルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

【化 1 6 3】



参考例 2 1 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0 3 2 3】

T L C : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

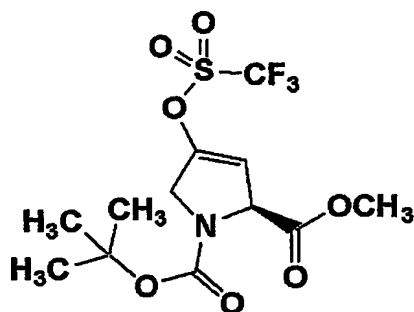
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.15 (m, 4H), 2.78 (dd,  $J=17.31, 7.97\text{Hz}$ , 1H), 3.44 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.74 (t,  $J=8.24\text{Hz}$ , 1H), 4.84 (dd,  $J=7.83, 4.81\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (s, 1H), 7.34 (m, 5H)。

【0 3 2 4】

#### 参考例 2 3

(2 S) - 1 - (  $t$  - ブトキシカルボニル ) - 4 - トリフルオロメチルスルホニルオキシ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H' - ピロールカルボン酸メチル

【化164】



アルゴン雰囲気下、ナトリウムヘキサメチルジシラザン（27.3 g）のテトラヒドロフラン（150 ml）溶液に -78℃で（2S）-N-（t-ブトキシカルボニル）-4-オキソピロリジン-2-カルボキシメチル（Synthesis, 1986, 81）（30.2 g）のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液を滴下した。混合物を -78℃で30分間攪拌した。混合物にN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（48.7 g）のテトラヒドロフラン（120 ml）溶液を滴下し、混合物を同温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温まで昇温し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=25：1→19：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（12.0 g）を得た。

【0325】

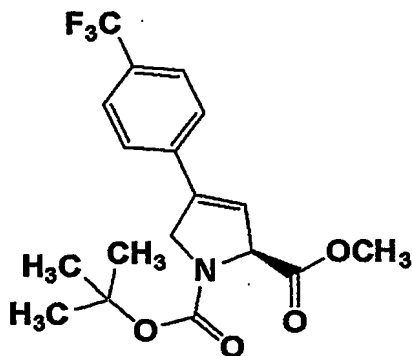
TLC：R<sub>f</sub> 0.57（n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）；NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.46 (m, 9H), 3.77 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 5.73 (m, 1H)。

【0326】

参考例24

（2S）-1-（t-ブトキシカルボニル）-4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2,5-ジヒドロ-1H'-ピロール-2-カルボン酸メチル

【化165】



参考例23で製造した化合物(1.00g)のジオキサン(27ml)溶液に、4-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸(392mg)、2M炭酸カリウム溶液(3ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(77mg)を加え、混合物を30分間還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1→5：1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(1.00g)を得た。

【0327】

TLC：R<sub>f</sub> 0.52 (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1)；

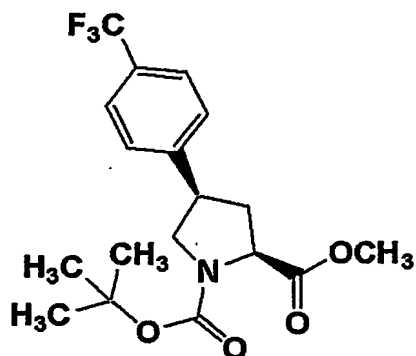
NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.51 (m, 9H), 3.77 (m, 3H), 4.63 (m, 2H), 5.19 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.62 (m, 2H)。

【0328】

参考例25

(2S, 4R)-1-(t-ブトキシカルボニル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル

【化166】



参考例24で製造した化合物(1.00g)を用いて参考例5で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物(684mg)を得た。

【0329】

TLC: Rf 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1);

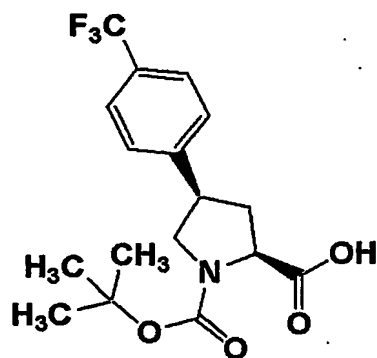
NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (m, 9H), 2.10 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.76 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.60 (m, 2H)。

【0330】

参考例26

(2S, 4R)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

【化167】



参考例25で製造した化合物(684mg)を用いて、参考例11で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物(552mg)を得た。

【0331】

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル);



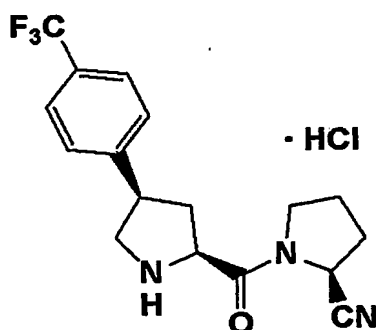
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.50 (m, 9H), 2.26 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 7.37 (d, J=7.97Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.97Hz, 2H)。

【 0 3 3 2 】

実施例 8

(2 S) - 1 - [ (2 S, 4 R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピロリジン - 2 - イルカルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

【 化 1 6 8 】



参考例 2 6 で製造した化合物を用いて、参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【 0 3 3 3 】

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.80-2.30 (m, 5H), 3.00 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 4.63 (dd, J=10.16, 7.14Hz, 1H), 4.85 (dd, J=7.97, 4.94Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.52Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.52Hz, 2H), 9.61 (m, 2H)。

【 0 3 3 4 】

実施例 8 (1) ~ 実施例 8 (17)

相当する化合物を用いて、参考例 2 3 → 参考例 2 4 → 参考例 2 5 → 参考例 2 6 → 実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

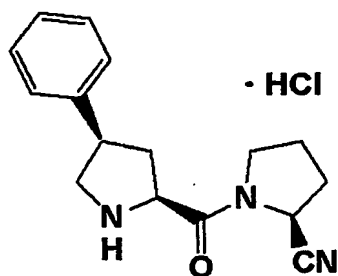
【 0 3 3 5 】

実施例 8 (1)

(2 S) - 1 - [ (2 S, 4 R) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - イルカルボニル

ル] ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化 1 6 9】



【0 3 3 6】

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

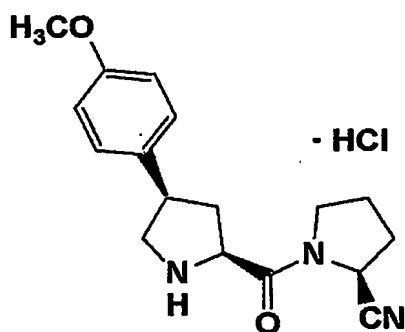
NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31 (m, 5H), 4.93 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.40-1.90 (m, 5H)。

【0 3 3 7】

実施例 8 (2)

(2S)-1-[(2S,4R)-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化 1 7 0】



【0 3 3 8】

TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

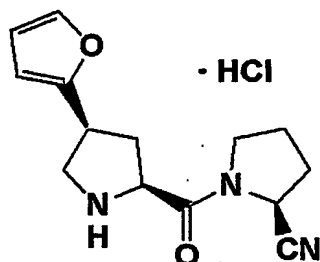
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.40 (m, 5H), 3.00 (m, 2H), 3.23 (t, J=10.16Hz, 1H), 3.61 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.61 (dd, J=10.03, 7.28Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.23 (m, 2H)。

【0 3 3 9】

実施例 8 (3)

(2S)-1-[(2S,4R)-4-(2-フリル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化171】



【0340】

TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

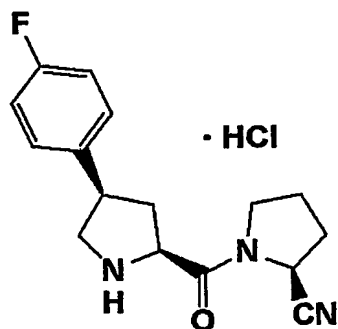
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.09 (m, 5H), 2.88 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 4.61 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 7.61 (m, 1H)

【0341】

実施例 8 (4)

(2S)-1-[(2S,4R)-4-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化172】



【0342】

TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

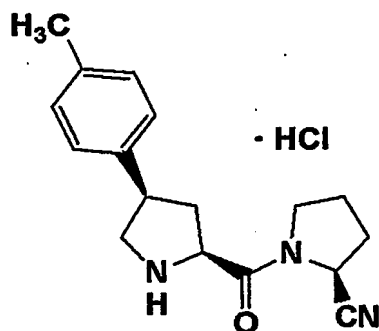
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.82 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.20 (t, J=10.16Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 4.60 (dd, J=10.16, 7.14Hz, 1H), 4.85 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.39 (m, 2H)。

【0343】

## 実施例 8 (5)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(4-メチルフェニル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化173】



【0344】

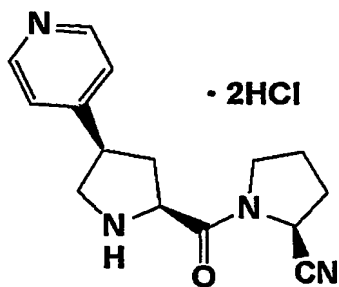
TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.5);  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.70-2.30 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.18 (t, J=10.44Hz, 1H), 3.57 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.85 (dd, J=7.83, 4.81Hz, 1H), 7.20 (m, 4H)。

【0345】

## 実施例 8 (6)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(4-ピリジル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・二塩酸塩

【化174】



【0346】

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=5:1);  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.30 (m, 5H), 3.06 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.63

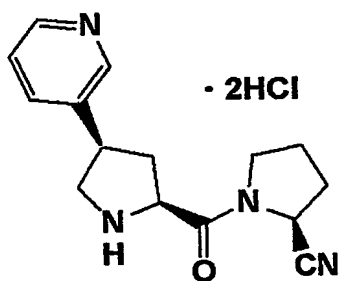
(m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.66 (dd, J=9.75, 6.73Hz, 1H), 4.84 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.87 (m, 2H)。

【0347】

実施例 8 (7)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(3-ピリジル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・二塩酸塩

【化175】



【0348】

TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

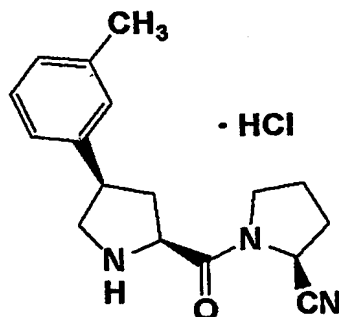
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.90-2.30 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.85 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.10, 5.63Hz, 1H), 8.55 (d, J=7.97Hz, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.95 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【0349】

実施例 8 (8)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(3-メチルフェニル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化176】



【0350】

TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム: メタノール=9:1);

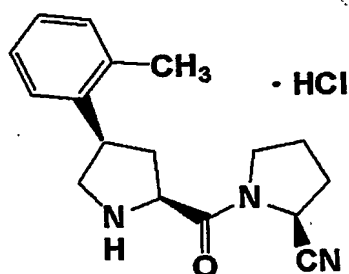
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.83 (m, 1H), 2.13 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.19 (t, J=10.71Hz, 1H), 3.58 (m, 4H), 4.61 (dd, J=10.03, 7.28Hz, 1H), 4.85 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 7.16 (m, 4H).

【0351】

実施例8(9)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(2-メチルフェニル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化177】



【0352】

TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム: メタノール=9:1);

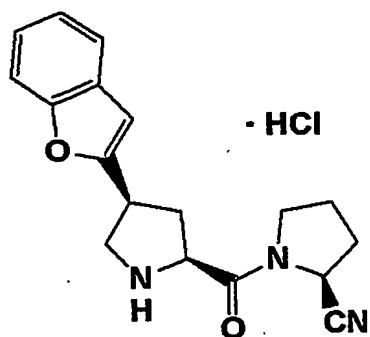
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.82 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.18 (t, J=10.85Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.63 (dd, J=9.61, 7.69Hz, 1H), 4.86 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.35 (m, 1H).

【0353】

実施例8(10)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(ベンゾフラン-2-イル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化178】



【0354】

TLC: R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

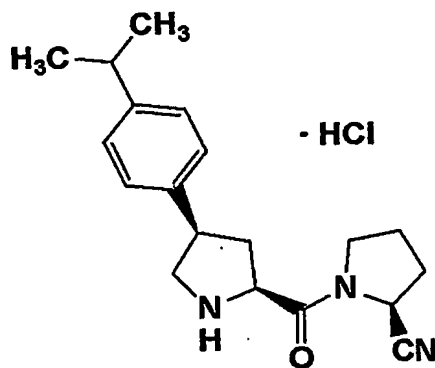
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.80-2.30 (m, 5H), 2.99 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.67 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.65 (t, J=8.65Hz, 1H), 4.85 (dd, J=7.97, 4.94Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 9.57 (m, 2H)。

【0355】

実施例8(11)

(2S)-1-[(2S,4R)-4-(4-イソプロピルフェニル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化179】



【0356】

TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

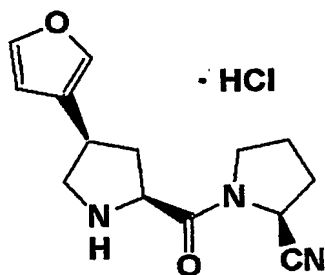
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.17 (d, J=6.87Hz, 6H), 1.70-2.30 (m, 5H), 2.89 (m, 2H), 3.18 (t, J=10.44Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 4.60 (m, 1H), 4.85 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 7.23 (m, 4H), 8.94 (m, 1H), 10.58 (m, 1H)。

【0357】

実施例 8 (12)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(3-フリル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化180】



【0358】

TLC: R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム:メタノール=9:1);

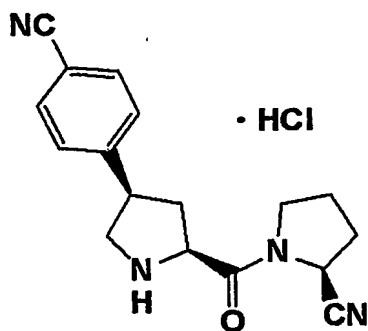
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.76 (m, 1H), 2.14 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.84 (dd, J=7.83, 4.81Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.86 (m, 1H), 10.48 (m, 1H)。

【0359】

実施例 8 (13)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(4-シアノフェニル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化181】



【0360】

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 21.80-2.30 (m, 5H), 2.98 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.66



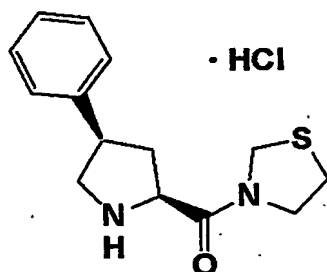
(m, 3H), 4.62 (dd, J=10.30, 7.55Hz, 1H), 4.85 (dd, J=7.83, 4.81Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.20Hz, 2H), 9.01 (m, 1H), 10.50 (m, 1H)。

【0361】

実施例 8 (14)

3-[(2S, 4R)-4-フェニルピロリジン-2-イルカルボニル]チアゾリジン・塩酸塩

【化182】



【0362】

TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

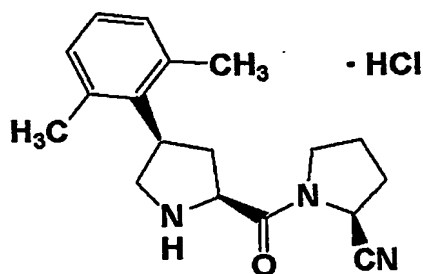
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 4.67 (m, 3H), 7.32 (m, 5H), 9.70 (m, 1H)。

【0363】

実施例 8 (15)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(2,6-ジメチルフェニル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化183】



【0364】

TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

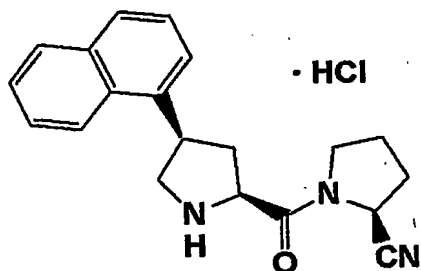
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.01 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.76 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 4.68 (t,  $J=8.65$  Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.03 (m, 3H).

【0365】

実施例 8 (16)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(1-ナフチル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化184】



【0366】

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

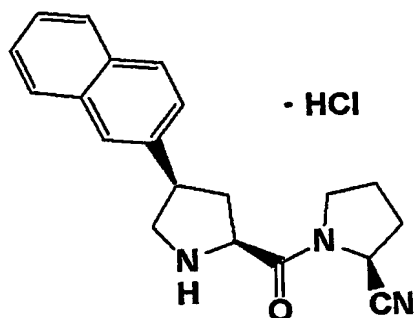
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.01 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.80 (dd,  $J=10.85, 7.55$  Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.76 (dd,  $J=9.89, 7.14$  Hz, 1H), 4.87 (dd,  $J=7.83, 4.53$  Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.87 (d,  $J=7.97$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=8.24$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=7.97$  Hz, 1H).

【0367】

実施例 8 (17)

(2S)-1-[(2S, 4R)-4-(2-ナフチル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化185】



【0368】

TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

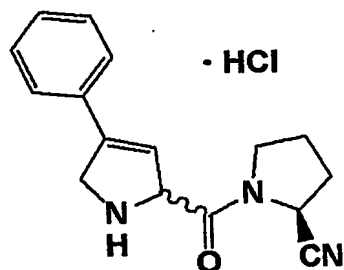
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.01 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.67 (dd, J=10.03, 7.55 Hz, 1H), 4.87 (dd, J=7.97, 4.67 Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.88 (m, 4H).

【0369】

#### 実施例9

(2S)-1-[(2R)-4-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化186】



参考例23で製造した化合物を用いて、参考例24→参考例26→実施例8で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0370】

TLC: R<sub>f</sub> 0.44, 0.36 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

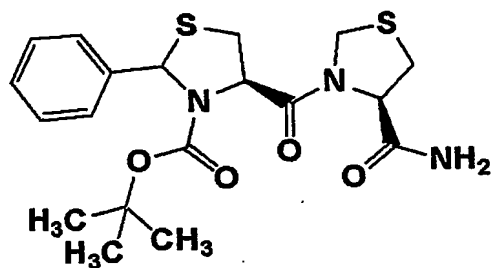
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.19 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 7.48 (m, 5H), 10.13 (m, 1H).

【0371】

## 参考例 27

(4R)-3-[ (4R)-3-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボン酸アミド

【化187】



アルゴン雰囲気下、(2RS, 4R)-3-*t*-ブトキシカルボニル-2-フェニルチアゾリジン-4-カルボン酸 (1.55 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (607 mg)、チアゾリジン-4-カルボアミド・塩酸塩 (Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol.6, No.22, 2745-2748, 1996に記載) (843 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (919 mg) および1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (1.15 g) を順次加え、混合物を終夜攪拌した。反応混合物を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 → 1:3) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.62 g) を得た。

【0372】

TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06 (bs, 0.6H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.42-7.24 (m, 3H), 6.59 (bs, 0.4H), 6.20-5.96 (m, 1H), 5.70-5.30 (m, 1H), 5.15-4.84 (m, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.82-3.00 (m, 4H), 1.23 (s, 9H)。

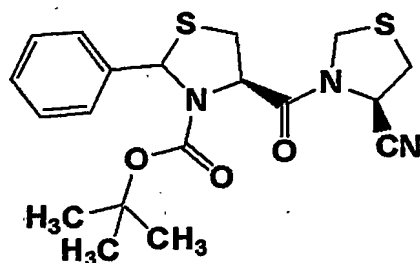
【0373】

## 参考例 28

(4R)-3-[ (2RS, 4R)-3-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-フェ

エニルチアゾリジン-4-イルカルボニル] チアゾリジン-4-カルボニトリル

【化188】



アルゴン雰囲気下、参考例27で製造した化合物(1058mg)、イミダゾール(340mg)のピリジン(10mL)溶液に-40℃でオキシ塩化リン(0.93mL)をゆっくり滴下し、混合物を同温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷中に注ぎ、2N塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3→6:4)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(729mg)を得た。

【0374】

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

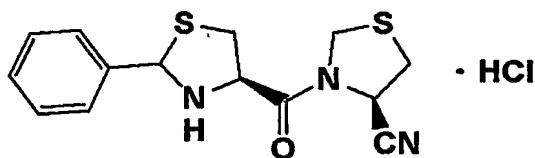
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.20-6.00 (m, 1H), 5.38-5.25 (m, 1H), 4.98-4.80 (m, 2H), 6.20-6.00 (m, 1H), 5.38-5.25 (m, 1H), 4.98-4.80 (m, 2H), 4.66-4.55 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 3H), 1.30 (s, 9H)。

【0375】

#### 実施例10

(4R)-3-[(2RS, 4R)-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

【化189】



参考例 28 で製造した化合物を用いて、実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0376】

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.63-7.52 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 3H), 5.84-5.58 (m, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.92-4.44 (m, 3H), 4.04 (bs, 2H), 3.62-3.14 (m, 4H)。

【0377】

実施例 10 (1) ~ 実施例 10 (13)

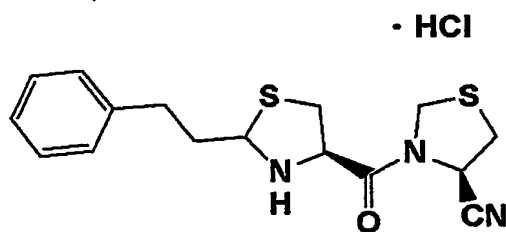
相当する化合物を用いて、参考例 27 → 参考例 28 → 実施例 10 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0378】

実施例 10 (1)

(4R) - 3 - [ (2RS, 4R) - 2 - フェネチルチアゾリジン - 4 - イルカルボニル ] チアゾリジン - 4 - カルボニトリル・塩酸塩

【化 190】



【0379】

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1) ;

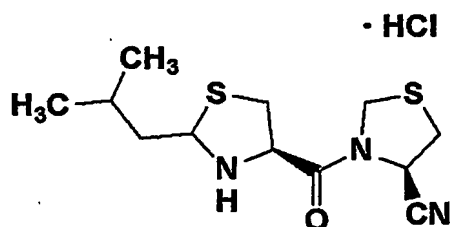
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.34-7.15 (m, 5H), 5.78-5.27 (m, 1H), 4.96-4.46 (m, 4H), 4.08 (bs, 2H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.51-3.32 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.42-1.95 (m, 2H)。

【0380】

実施例 10 (2)

(4R) - 3 - [ (2RS, 4R) - 2 - イソブチルチアゾリジン - 4 - イルカルボニル ] チアゾリジン - 4 - カルボニトリル・塩酸塩

【化 1 9 1】



【0 3 8 1】

TLC: R<sub>f</sub> 0.61 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 2 : 1) ;

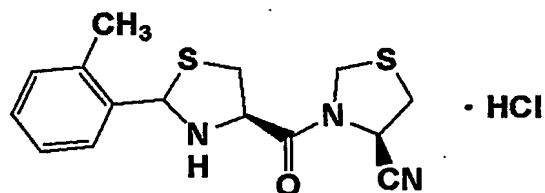
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.78-5.28 (m, 1H), 4.95-4.50 (m, 4H), 4.01 (bs, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 2H), 3.21-2.96 (m, 1H), 1.98-1.55 (m, 3H), 0.92 and 0.91 (d, J = 6.3Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3Hz, 3H).

【0 3 8 2】

実施例 1 0 (3)

(4R) - 3 - [ (2RS, 4R) - 2 - (2-メチルフェニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニル ] チアゾリジン - 4 - カルボニトリル・塩酸塩

【化 1 9 2】



【0 3 8 3】

TLC: R<sub>f</sub> 0.62 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 2 : 1) ;

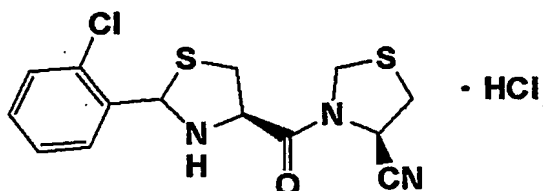
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72-7.60 (m, 1H), 7.30-7.14 (m, 3H), 5.84-5.74 (m, 0.1H), 5.80 (s, 0.5H), 5.78 (s, 0.5H), 5.36-5.24 (m, 0.9H), 4.94-3.65 (m, 3H), 4.13 (bs, 2H), 3.56-3.10 (m, 4H), 2.37 (s, 1.2H), 2.32 (s, 1.8H)

【0 3 8 4】

実施例 1 0 (4)

(4R) - 1 - [ (2RS, 4R) - 2 - (2-クロロフェニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニル ] チアゾリジン - 4 - カルボニトリル・塩酸塩

【化193】



【0385】

TLC: Rf 0.63 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 2:1);

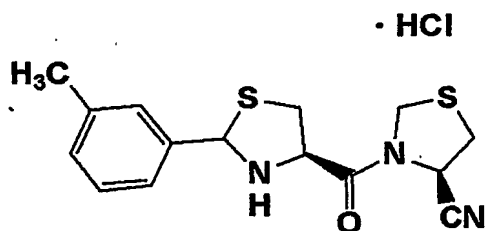
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.80-7.22 (m, 4H), 6.00-5.75 (m, 0.2H), 5.92 (s, 0.8H), 5.82 (s, 0.2H), 5.40-5.22 (m, 0.8H), 4.94-4.80 (m, 1.5H), 4.65-4.25 (m, 1.5H), 4.04 (bs, 2H), 3.50-2.88 (m, 4H).

【0386】

実施例10(5)

(4R)-1-[(2RS,4R)-2-(3-メチルフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

【化194】



【0387】

TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.48-7.10 (m, 4H), 5.85-5.52 (m, 0.2H), 5.63 (s, 0.5H), 5.58 (s, 0.5H), 5.34-5.24 (m, 0.8H), 4.94-4.70 (m, 3H), 4.44 (bs, 2H), 3.58-3.10 (m, 4H), 2.31 (s, 3H).

【0388】

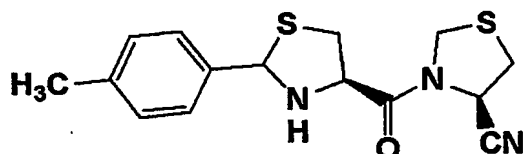
実施例10(6)

(4R)-1-[(2RS,4R)-2-(4-メチルフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩



【化195】

・HCl



【0389】

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.58-7.40 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.5Hz, 2H), 5.86-5.54 (m, 0.4H), 5.70 (s, 0.6H), 5.63 (s, 0.4H), 5.34-5.25 (m, 0.6H), 5.15 (bs, 2H), 4.93-4.79 (m, 2H), 4.66-4.47 (m, 1H), 3.66-3.04 (m, 4H), 2.30 (s, 3H).

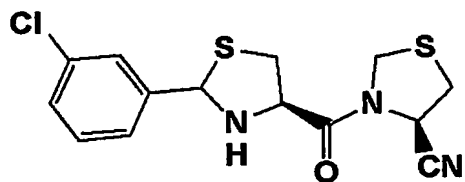
【0390】

実施例10(7)

(4R)-1-[(2RS, 4R)-2-(3-クロロフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

【化196】

・HCl



【0391】

TLC: Rf 0.35 and 0.30 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1);

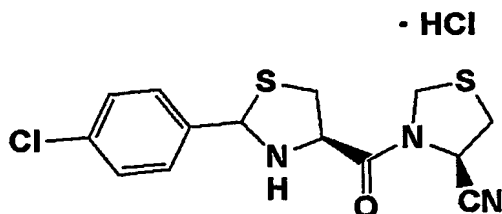
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.80-7.60 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.48-7.30 (m, 2H), 5.92-5.56 (m, 0.4H), 5.82 (bs, 2H), 5.72 (s, 0.6H), 5.66 (s, 0.4H), 5.34-5.20 (m, 0.6H), 4.96-4.40 (m, 3H), 3.52-3.14 (m, 4H).

【0392】

実施例10(8)

(4R)-1-[(2RS, 4R)-2-(4-クロロフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

【化197】



【0393】

TLC: R<sub>f</sub> 0.35 and 0.30 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1);

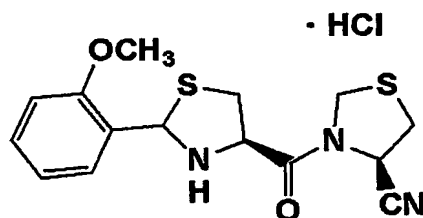
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.76-7.58 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 2H), 5.92-5.56 (m, 0.2H), 5.90 (bs, 2H), 5.74 (s, 0.8H), 5.67 (s, 0.2H), 5.35-5.22 (m, 0.8H), 4.94-4.40 (m, 3H), 3.61-3.16 (m, 4H).

【0394】

実施例10(9)

(4R)-1-[(2RS, 4R)-2-(2-メトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

【化198】



【0395】

TLC: R<sub>f</sub> 0.26 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1);

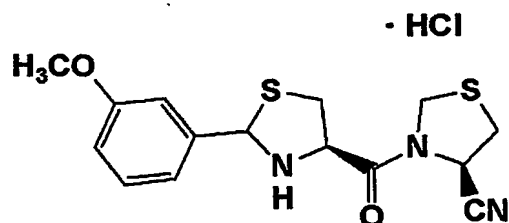
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72-7.50 (m, 1H), 7.44-7.28 (m, 1H), 7.13-6.92 (m, 2H), 6.12-5.76 (m, 0.2H), 5.96 (s, 0.5H), 5.85 (s, 0.5H), 5.37-5.29 (m, 0.8H), 4.94-4.44 (m, 3H), 4.60 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.62-3.06 (m, 4H)

【0396】

実施例10(10)

(4R)-1-[(2RS, 4R)-2-(3-メトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

【化199】



【0397】

TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1);

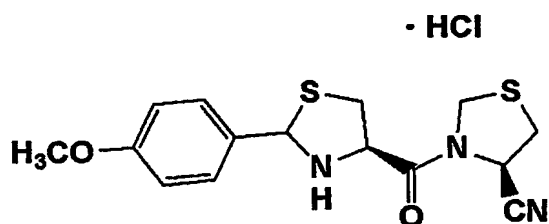
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.34-7.22 (m, 1H), 7.16-7.02 (m, 2H), 6.98-6.82 (m, 1H), 5.84-5.48 (m, 0.2H), 5.59 (s, 0.5H), 5.56 (s, 0.5H), 5.33-5.24 (m, 0.8H), 4.92-4.40 (m, 3H), 4.15 (bs, 2H), 3.76 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.53-3.08 (m, 4H).

【0398】

実施例10(11)

(4R)-1-[(2RS, 4R)-2-(4-メトキシフェニル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

【化200】



【0399】

TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1);

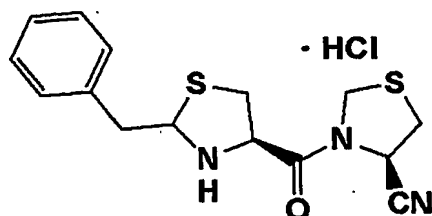
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72-7.44 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.2Hz, 2H), 5.86-5.50 (m, 0.2H), 5.67 (s, 0.5H), 5.61 (s, 0.5H), 5.34-5.25 (m, 0.8H), 4.92-4.45 (m, 3H), 4.44 (bs, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60-3.13 (m, 4H).

【0400】

実施例10(12)

(4R)-1-[(2RS, 4R)-2-ベンジルチアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

【化 201】



【0401】

TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1);

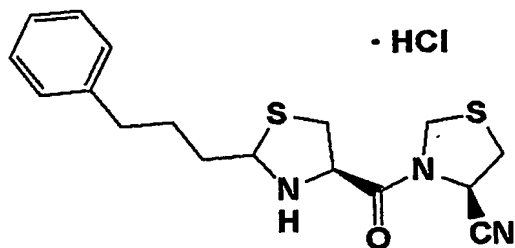
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.37-7.20 (m, 5H), 5.82-5.70 (m, 0.2H), 5.36-5.26 (m, 0.8H), 5.00-4.40 (m, 4H), 3.92 (bs, 2H), 3.54-3.28 (m, 4H), 3.15-2.90 (m, 2H)。

【0402】

実施例 10 (13)

(4R)-1-[(2R,4R)-2-(3-フェニルプロピル)チアゾリジン-4-イルカルボニル]チアゾリジン-4-カルボニトリル・塩酸塩

【化 202】



【0403】

TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1);

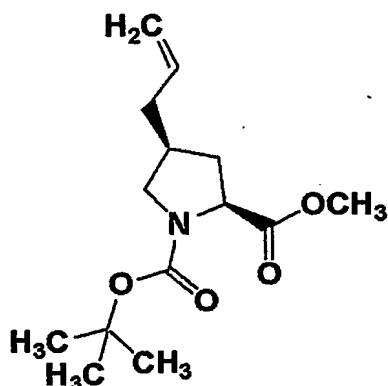
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.32-7.13 (m, 5H), 5.78-5.70 (m, 0.2H), 5.35-5.28 (m, 0.8H), 4.94-4.45 (m, 4H), 4.30 (bs, 2H), 3.63-3.30 (m, 3H), 3.22-2.90 (m, 1H), 2.61 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.14-1.55 (m, 4H)。

【0404】

参考例 29

(2S,4S)-4-アリル-1-(t-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル

## 【化203】



(2S, 4S)-4-アリル-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-5-オキソ-  
 -ピロリジン-2-カルボン酸メチル (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5887-  
 5890) (2.88 g) のテトラヒドロフラン (55 mL) 溶液に -78℃ で水素  
 化トリエチルホウ素リチウム (1M テトラヒドロフラン溶液; 12.2 mL) を  
 滴下し、混合物を 40 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
 液 (20 mL) を加え、0℃ に昇温した。混合物に 35% 過酸化水素水 (2 mL  
 ) を滴下し、0℃ で 20 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレ  
 ンで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣を塩化メチレンに再度溶解し、-78℃ でト  
 リエチルシラン (1.7 mL) および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (  
 1.5 mL) を滴下し、混合物を 30 分間攪拌した。混合物にトリエチルシラン (  
 1.7 mL) および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (1.5 mL) を滴下  
 し、150 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)  
 ) を加え、室温でジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲ  
 ルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1 → 9 : 1)  
 で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.45 g) を得た。

## 【0405】

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (n-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) ;

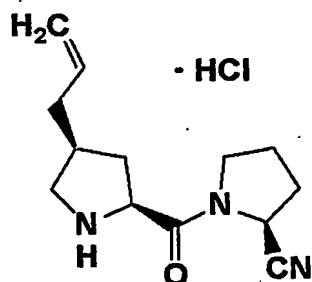
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.74 (m, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3  
 .79-3.63 (m, 1H), 3.73 and 3.72 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.43-2.08 (m, 4H)  
 , 1.60 (m, 1H), 1.45 and 1.40 (s, 9H)。

## 【0406】

実施例 11

(2S)-1-[(2S, 4S)-4-アリルピロリジン-2-イルカルボニル]  
ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化 204】



参考例 29 で製造した化合物を用いて、参考例 11 → 参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0407】

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

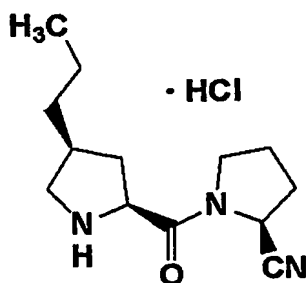
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.44 (m, 1H), 1.90-2.50 (m, 8H), 2.60 (m, 1H), 2.87 (t, J=10.03Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 4.45 (t, J=8.52Hz, 1H), 4.82 (dd, J=7.97, 4.67Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.37 (s, 1H)

【0408】

実施例 11 (1)

(2S)-1-[(2S, 4S)-4-プロピルピロリジン-2-イルカルボニル]  
ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩

【化 205】



参考例 29 で製造した化合物を用いて、参考例 5 → 実施例 11 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0409】

TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

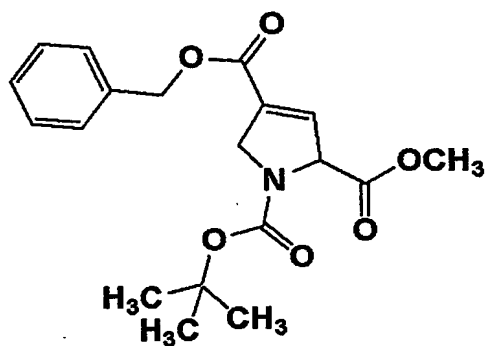
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.86 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 5H), 1.90-2.30 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 7.83, 4.81 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.38 (s, 1H)。

【0410】

参考例 30

(2RS) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル

【化206】



参考例 23 で製造した化合物 (6.54 g)、ベンジルアルコール (2.7 mL)、トリエチルアミン (5 mL)、トリフェニルホスフィン (548 mg) および酢酸パラジウム (234 mg) のジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を一酸化炭素雰囲気下、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで 3 回抽出した。あわせた有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1 → 7 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.22 g) を得た。

【0411】

TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

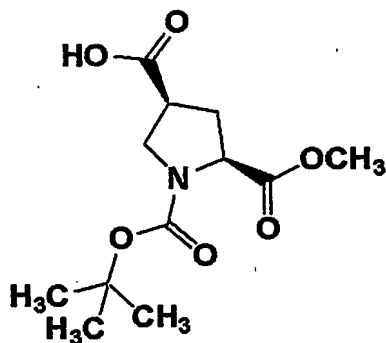
NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 and 1.48 (s, 9H), 3.75 and 3.76 (s, 3H), 4.43 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.37 (m, 5H)。

【0412】

参考例 31

cis-(2RS, 4RS)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidine-4-carboxylic acid

【化 207】



参考例 30 で製造した化合物 (3.21 g) をメタノール (30 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50% 含水; 850 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、混合物を 90 分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物 (2.55 g) を得た。本化合物は相対配置が cis のラセミ体混合物である。

【0413】

TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (塩化メチレン: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 and 1.46 (s, 9H), 2.35 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65-3.90 (m, 2H), 4.33 (m, 1H)。

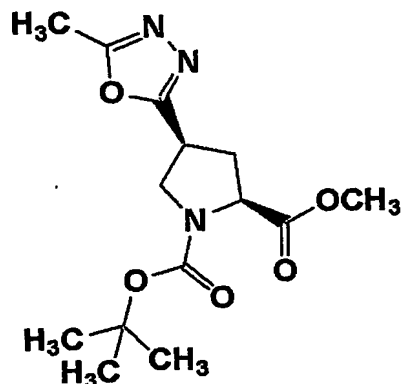
【0414】

参考例 32

cis-(2RS, 4RS)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(5-methylisoxazolidin-2-yl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester



【化 2 0 8】



参考例 31 で製造した化合物 (819 mg) およびトリエチルアミン (0.46 mL) の混合物に 0℃ でクロロギ酸エチル (0.32 mL) を滴下し、混合物を 30 分間攪拌した。さらにアセトヒドラジド (244 mg) を加え、0℃ で 2 時間、室温で 15 時間それぞれ攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、0℃ に冷却してピリジン (0.51 mL) および塩化チオニル (0.23 mL) を加え、混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、残渣をトルエン (30 mL) に溶解し、2 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 → 2 : 3 → 1 : 2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (398 mg) を得た。

【0415】

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

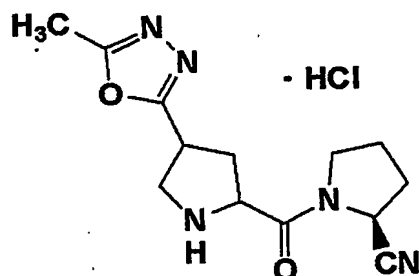
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.42 and 1.47 (s, 9H), 2.43 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.55-3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.37 and 4.46 (m, 1H)。

【0416】

## 実施例 12

(2S) - 1 - [4 - (3 - メチルオキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボニル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩

【化209】



参考例32で製造した化合物を用いて、参考例11→参考例1→実施例1で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

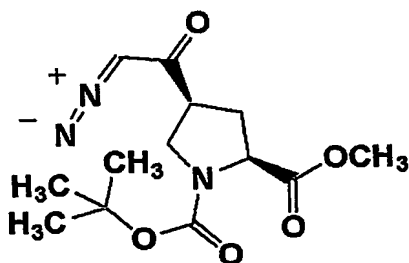
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.13 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.86 (m, 3H), 4.70 (s, 1H), 4.77 (dd, J=6.59, 4.12 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)。

【0417】

参考例33

cis-(2RS, 4RS)-1-(t-ブトキシカルボニル)-4-ジアゾアセチルピロリジン-2-カルボン酸メチル

【化210】



参考例31で製造した化合物(1.64g)およびトリエチルアミン(0.92mL)の混合物に-10℃でクロロギ酸イソブチル(0.86mL)を滴下し、混合物を-10℃で90分間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液をジアゾメタンのエーテル溶液に0℃に加え、混合物を同温度で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→3:2)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(1.10g)を得た。

【0418】

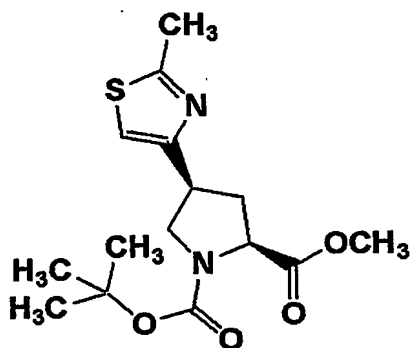
TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 and 1.46 (s, 9H), 2.36 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.32 (s, 1H).

【0419】

## 参考例 34

cis-(2RS, 4RS)-1-(t-ブトキシカルボニル)-4-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル

【化211】



参考例 33 で製造した化合物 (1.08 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に 0℃ で 4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 (1 mL) を加え、混合物を同温度で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (20 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をエタノール (7 mL) に溶解し、チオアセトアミド (263 mg) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (870 mg) を得た。

【0420】

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 and 1.47 (s, 9H), 2.18 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.72 and 3.74 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.33 and

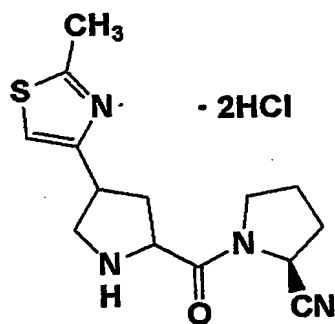
4.40 (dd, J=9.07, 7.69 Hz, 1H), 6.81 and 6.81 (s, 1H)。

【0421】

実施例 13

(2S)-1-[4-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)ピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・二塩酸塩

【化212】



参考例 34 で製造した化合物を用いて、参考例 11 → 参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0422】

TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン:メタノール:酢酸エチル=17:2:1)

;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.03 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.62 and 2.63 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 4.63 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 7.39 and 7.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.64 and 10.82 (s, 1H)

【0423】

【製剤例】

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合し、常法により打錠し、1錠中に5mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

・ (2S)-1-[ (2S, 4R)-4-フェニルピロリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル・塩酸塩	..... 500 mg
・ 繊維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤)	..... 200 mg

- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) ..... 1 0 0 m g
- ・ 微結晶セルロース ..... 9 . 2 g

【 0 4 2 4 】

## 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 m l ずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 バイアル中 5 m g の活性成分を含有するバイアル 1 0 0 本を得た。

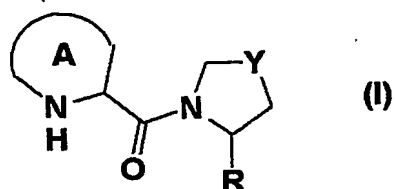
- ・ ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - イルカルボニル ] ピロリジン - 2 - カルボニトリル・塩酸塩 ..... 5 0 0 m g
- ・ マンニット ..... 5 0 g
- ・ 蒸留水 ..... 1 0 0 m l

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 式 (I) で示されるピロリジン誘導体化合物およびその非毒性塩。

【化 1】



(式中、Yは硫黄原子または $-CH_2-$ 基を表わし、Rは水素原子またはシアノ基を表わし、その他の記号は明細書に記載の通り。)

【効果】 式 (I) で示される化合物は、DPP-IV阻害活性を有し、2型糖尿病、肥満、自己免疫疾患、癌転移、HIV感染、皮膚病および良性の前立腺肥大等の予防および／または治療薬として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-238673
受付番号	50201224354
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 8月23日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000185983
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
【氏名又は名称】	小野薬品工業株式会社

【代理人】

申請人	
【識別番号】	100081086
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口 第2ビル7階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	大家 邦久

【代理人】

【識別番号】	100117732
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口 第二ビル7階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	小澤 信彦

【代理人】

【識別番号】	100121050
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口 第2ビル7階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	林 篤史

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000185983]

1. 変更年月日	1990年 9月 2日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
氏 名	小野薬品工業株式会社